

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

*Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung
des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko*

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 9 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 11 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 17 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 17 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 19 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 19 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 29 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 33 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 40 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 45 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 45 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 47 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 53 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 53 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 64 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 70 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 76 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 89 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 92 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 95 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 96 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 99 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 99 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 103 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 104 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 107 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 110 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 120 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 121 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 122 |

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 123

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms | 22 |
| Tabelle 3-2: IASLC Beschreibung der TNM-Stadien nach UICC-Klassifikation 8..... | 23 |
| Tabelle 3-3: Einstufung der NSCLC-Krankheitsstadien gemäß UICC-Klassifikation 8..... | 26 |
| Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadium IIIA N2 nach Robinson | 27 |
| Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33 und C34 | 34 |
| Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom | 37 |
| Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des NSCLC | 38 |
| Tabelle 3-8: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des NSCLC..... | 39 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 40 |
| Tabelle 3-10: Ableitung der Zielpopulation..... | 44 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 45 |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 54 |
| Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 70 |
| Tabelle 3-16: Jährliche Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 73 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 76 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 82 |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... | 84 |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 90 |
| Tabelle 3-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung | 105 |
| Tabelle 3-22: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung..... | 108 |
| Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® | 110 |

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 122

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. | 21 |
| Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (pro 100.000 Personen; rohe Rate) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2019 | 35 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm zur schrittweisen Herleitung der Zielpopulation | 41 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| Abs. | Absatz |
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| allo-HSZT | allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| ALT | Alaninaminotransferase |
| AST | Aspartataminotransferase |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BRAF | V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 |
| BSC | Best-Supportive-Care |
| BTC | Biliary Tract Cancer (biliäres Karzinom) |
| CRISP | Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft e. V. |
| DMFS | Distant Metastasis-Free Survival (fernmetastasenfreies Überleben) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EU | Europäische Union |
| EURD | (List of) European Union reference dates and frequencies of submission of periodic safety update reports |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GVHD | Graft-versus-Host Disease (graft-versus-Host-Krankheit) |
| HER2 | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus) |
| HL | Hodgkin-Lymphom |
| HNSCC | Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) |
| 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) |
| IgG4 | Immunglobuline vom G4-Typ |
| IHC | Immunhistochemisch |
| imAR | Immunvermittelte Nebenwirkungen |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit |
| i.v. | Intravenös |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| kg | Kilogramm |
| KOF | Körperoberfläche |
| KoQK | Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e. V. |
| KRAS | Kirsten Rat Sarkoma |
| MET | c-Mesenchymal-epithelial Transition Factor |
| MSI-H | Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität |
| MwSt. | Mehrwertsteuer |
| N | Lymphknoten |
| NCI | US National Cancer Institute |
| NRG-1 | Human Neuregulin 1 |
| NSCLC | Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| NTRK | Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (neurotrophe Tyrosin- |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| | Rezeptor Kinase) |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| ORR | Objective Response Rate (objektive Ansprechrage) |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| PD-1 | Programmed Cell Death 1 |
| PD-L1 oder 2 | Programmed Cell Death-Ligand 1 oder 2 |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| RCC | Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom) |
| RET | Rearranged during Transfection |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| 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) |
| T | (Primär)Tumor |
| 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 Organisation (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 25. März 2024 um die vorliegende Indikation erweitert: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem

Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1)“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgendermaßen festgelegt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und
- simultaner Strahlenchemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

- Best-Supportive-Care“.

Für das vorliegende Dossier wird diese Vorgabe wie folgt umgesetzt:

Präoperative (neoadjuvante) Therapie:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie), bzw.
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie),

gefolgt von postoperativer (adjuvanter) Therapie:

- Best-Supportive-Care (BSC).

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 07. September 2022 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-128) mit dem G-BA über das zum Zeitpunkt der Antragstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet KEYTRUDA® in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC in den Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)¹ bei Erwachsenen statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18. November 2022 festgehalten (2). Darin bestimmt er anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz (Abs.) 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für das genannte Anwendungsgebiet folgende zVT:

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und
- simultaner Strahlenchemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

- Best-Supportive-Care“.

Laut Erläuterung des G-BA werden die Empfehlungen in den Leitlinien und in den schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften zu neoadjuvanten und adjuvanten Therapieoptionen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium getroffen. In den Tumorstadien IIA und IIB gebe es allerdings keine klare Empfehlung für eine neoadjuvante Therapie und eine insgesamt limitierte Evidenz, weshalb eine im Vorfeld getroffene ärztliche Entscheidung für eine entsprechende Therapie vorausgesetzt werde.

Des Weiteren führt der G-BA aus, dass für Tumoren im Stadium IIIA eine simultane Strahlenchemotherapie auch als neoadjuvante Therapie zur Verfügung stünde, die somit eine gleichermaßen geeignete Option zur systemischen Chemotherapie darstelle. Die simultane Strahlenchemotherapie sei beim Vorliegen eines Pancoast-Tumors die Therapie der ersten Wahl. Zudem könne die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als „potenziell R0-resektabel“ eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen.

Für die patientenindividuelle Therapie erachtet der G-BA die folgenden Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapien als geeignete Komparatoren für eine neoadjuvante Therapie:

¹ Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der im Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien und definieren hier das als Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko umschriebene Anwendungsgebiet.

- Cisplatin plus Vinorelbin
- Cisplatin plus Paclitaxel
- Cisplatin plus Etoposid
- Cisplatin plus Docetaxel
- Cisplatin plus Gemcitabin
- Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom)

sowie in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:

- Cisplatin plus Etoposid
- Cisplatin plus Vinorelbin
- Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom).

Der G-BA erläutert hierzu ergänzend, dass die genannten Wirkstoffkombinationen ± simultane Strahlentherapie ausschließlich für das fortgeschrittene Stadium zugelassen seien. Es bestehe daher eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in der Versorgung verwendeten/in den Leitlinien empfohlenen Therapeutika. Der G-BA erachtet eine Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen im Rahmen einer klinischen Studie dennoch als adäquat.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und wählt Cisplatin plus Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) bzw. Cisplatin plus Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) als Komparatoren für die neoadjuvante Phase und BSC – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als Komparator für die adjuvante Phase der Behandlung.

Die Patient:innen in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers (Stadien IIA-IIIB [T3-4N2]; entsprechend der gemäß finaler Formulierung des Anwendungsgebiets in Abschnitt 5.1 der Fachinformation spezifizierten Selektionskriterien) befinden sich in einem Stadium der Erkrankung, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht. Die wichtigste und wirksamste Maßnahme, um diesen Therapieansatz zu verfolgen, ist die primäre chirurgische Entfernung des Tumors. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patient:innen, deren Tumor als primär resezierbar eingestuft wurde. Damit die notwendige Operation durchgeführt werden kann, ist in diesem Zusammenhang jedoch zusätzlich wichtig, dass nicht nur der Tumor *resektabel*, sondern auch der/die Patient:in selbst *operabel* ist, also in der (gesundheitlichen) Verfassung, den Eingriff zu überstehen. Für die Operabilität spielen neben dem Vorliegen eines resektablen Tumors weitere Faktoren wie das Alter, Komorbiditäten und/oder der Allgemeinzustand eine Rolle. Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst nur Patient:innen, deren Tumor als resektabel eingestuft wurde, die selbst operabel sind

und für die eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie besteht, um möglichst eine R0-Resektion und einen hohen Grad an pathologisch nachzuweisender Regression zu erreichen.

Eine simultane Strahlenchemotherapie, wie sie der G-BA als mögliche zVT-Option im vorliegenden Anwendungsgebiet benennt, kann bei Patient:innen mit NSCLC vor einer geplanten Resektion des Tumors zum Einsatz kommen. Hierfür gibt es prinzipiell drei Szenarien:

- a) Patient:innen, deren Tumor primär als nicht R0-resektabel eingestuft wird, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung aber als bestrahlbar gelten, können eine definitive Radiochemotherapie erhalten. Diese kann, je nach Patient:in, die Operation ersetzen oder aber als Induktionstherapie dienen, um den Tumor sekundär doch noch R0-resektabel zu machen (3, 4). Da das vorliegende Anwendungsgebiet nach Auffassung von MSD jedoch ausschließlich Patient:innen umfasst, deren Tumoren primär als resektabel eingestuft wurden, werden die hier genannten Patient:innen dadurch nicht mit umfasst.
- b) Patient:innen, deren Tumor zwar primär als resektabel eingestuft wird, bei denen die Resektabilität aber aufgrund bestimmter Tumoreigenschaften (Größe, Lage, Nodalstatus – insbesondere, wenn dieser als N2 eingestuft wird – etc. [siehe Abschnitt 3.2.2]) als grenzwertig eingeschätzt wird, können zur Verbesserung der Operationsaussichten (Sicherstellung einer R0-Resektion) eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, die gegebenenfalls auch durch eine Strahlentherapie ergänzt werden kann. Ziel des Einsatzes der kombinierten Radiochemotherapie ist in diesem Fall identisch mit dem Ziel des neoadjuvanten Einsatzes einer reinen Chemotherapie. Eine regelhafte Einbindung der Strahlentherapie in ein Therapiekonzept mit kurativer Operation bei Patient:innen mit resezierbaren Tumoren wird von aktuellen Leitlinien jedoch nicht empfohlen, da hierfür nur eine sehr unbefriedigende Datenlage vorliegt (3-6). Mehrere unabhängige klinische Studien, die sich dieser Fragestellung widmeten, kamen zu der Erkenntnis, dass der Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patient:innen im Stadium III mit N2-Erkrankung im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden ist; darüber hinaus zeigte sich auch in weiteren wichtigen Wirksamkeitsendpunkten (z. B. Progressionsfreies Überleben) kein signifikanter Unterschied zwischen einer reinen Chemotherapie und einer Radiochemotherapie (7-12).
- c) Bei Patient:innen mit NSCLC in Form eines Pancoast-Tumors (Sulcus-superior-Tumors) der Stadien T3-4 (N0-1 M0) sollte bei vorhandener bzw. potenziell erreichbarer Operabilität eine Induktionstherapie basierend auf einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer Resektion (bei zuvor als potenziell erreichbar eingestufte Operabilität nur, wenn unmittelbar nach Abschluss der Induktion eine erneute Evaluation die Operabilität bestätigt) durchgeführt werden (4).

Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab Patient:innen umfasst, deren Tumoren prätherapeutisch als resezierbar eingestuft wurden und es weder hinreichende

klinische Evidenz noch eine klare Empfehlung in den Leitlinien für die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Strahlentherapie bei Patient:innen mit NSCLC und primär resektablen Tumoren gibt, befinden sich in der Zielpopulation keine Patient:innen, für die eine simultane Strahlenchemotherapie angezeigt ist (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Patient:innen mit Pancoast-Tumoren waren von der Teilnahme an der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 ausgeschlossen. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier strahlentherapeutische bzw. strahlenchemotherapeutische Therapieoptionen, im Gegensatz zur Vorgabe des G-BA, nicht als zVT in der neoadjuvanten Phase der Behandlung berücksichtigt.

Bezüglich des in der Neoadjuvanz einzusetzenden Chemotherapie-Regimes empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (4). Weitere Leitlinien, darunter auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO), empfehlen umfassender eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie (3, 5). Die Empfehlung beruht auf Evidenz aus randomisierten klinischen Studien sowie einer großen Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten, die einen Überlebensvorteil für Patient:innen unter neoadjuvanter Platin-basierter Chemotherapie zeigt (13). Im Rahmen der Platin-Chemotherapie soll dabei u. a. eine der auch durch den G-BA als zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet benannten Kombinationen (siehe oben) zum Einsatz kommen.

Klinische Untersuchungen zum neoadjuvanten Einsatz von Chemotherapie bei Patient:innen mit NSCLC liegen, zumindest teilweise auch mit Tumoren im resektablen Stadium, vor (13-16). Ein umfassender Vergleich der verschiedenen von den Leitlinien empfohlenen Chemotherapie-Regime untereinander, der Rückschlüsse auf eine mögliche Überlegenheit einer der Kombinationen zulassen würde, existiert jedoch nicht – es liegt somit keine klare Evidenz vor, die auf einen signifikant unterschiedlichen Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Regimen, Reihenfolge oder Anzahl der Anwendungen oder der Art des verwendeten Platin-Therapeutikums auf das Überleben hindeutet (13). Dies und der Umstand, dass sich bislang aufgrund des vergleichsweise geringen Einsatzes neoadjuvanter Behandlungsregime (siehe beispielsweise (17)) bei Patient:innen des vorliegenden Anwendungsgebiets kein klarer, durch die Leitlinien bevorzugt empfohlener Standard etabliert hat, hat zur Folge, dass die durch den G-BA als zVT aufgeführten Kombinationstherapien als therapeutisch gleichwertig anzusehen sind; eine Präferenz für eine bestimmte Wirkstoffkombination lässt sich nicht ableiten. Bei allen Wirkstoffen handelt es sich um etablierte Chemotherapeutika, die sich in der klinischen Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig bei der Behandlung des resezierbaren NSCLC zum Einsatz kommen. Alle genannten Kombinationen stellen somit gleichermaßen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Die in der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 präoperativ gegebenen Kombinationen Cisplatin plus Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) bzw. Cisplatin plus Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) sind in der durch den G-BA benannten Liste an zVT-Optionen für die neoadjuvante Phase enthalten und stellen in der Konsequenz eine adäquate, hinreichende Umsetzung der patientenindividuellen Therapie für das hier vorliegende Anwendungsgebiet dar.

Nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung sowie anschließender Tumorresektion wird der regelhafte Einsatz weiterer medikamentöser oder nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen gemäß Leitlinien nicht empfohlen (3, 5). Patient:innen mit komplett reseziertem Tumor gelten als krankheitsfrei. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien beschränken sich auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven (18) sowie die Erfassung und Behandlung von posttherapeutischen Komplikationen, die nach der Operation auftreten können (3). Im Anschluss an die neoadjuvante Behandlungsphase ist deshalb, wie auch durch den G-BA festgelegt, BSC als zweckmäßig im vorliegenden Indikationsgebiet anzusehen. Davon unberührt bleibt der Einsatz der Strahlentherapie als patientenindividuelle Therapiemaßnahme in bestimmten Situationen sowie in Abhängigkeit vom individuellen Risiko, z. B. postoperativ nach inkompletter Resektion bzw. mediastinalem N2-Befall mit extrakapsulärer Ausdehnung. Die Definition von BSC des G-BA – eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (2) – spiegelt sich aus Sicht von MSD im Untersuchungsregime und Symptommanagement der Studie KEYNOTE 671 umfänglich wider. So ist eine angemessene Dokumentation und Behandlung von postoperativen Komplikationen gemäß Studienprotokoll gewährleistet: entsprechend sollen die Patient:innen alle unterstützenden Maßnahmen im Sinne von Begleitbehandlungen erhalten, die von den behandelnden Prüfärzt:innen für das Wohlergehen der Patient:innen als erforderlich erachtet werden. Dabei stehen diese Behandlungen im Einklang mit den Standards der medizinischen Versorgung (vgl. auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). MSD erachtet daher die in der postoperativen Phase der Studie im Vergleichsarm neben der Gabe von Placebo durchgeführte Versorgung der Patient:innen als hinreichende Umsetzung der BSC im Sinne der durch den G-BA benannten zVT.

Eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet ist somit anhand der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 in vollem Umfang möglich.

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 3.1.2 beruhen auf der aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2022-B-128 (1, 2). Die in Abschnitt 3.1.2 zur zVT getroffenen Aussagen, insbesondere zum Stellenwert der Strahlentherapie im Anwendungsgebiet und zur Gleichwertigkeit der Chemotherapie-Regime beziehen sich auf Aussagen des G-BA in einem anderen Verfahren im Anwendungsgebiet, aktuelle Leitlinien und weitere Fachpublikationen (3-18).

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 2022-B-128 – Pembrolizumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Datum: 18. November 2022.
3. 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]
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. Cancer Council Australia, Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Clinical Guidelines. 2020. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer. [Zugriff am: 20.07.2023]
6. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(12):1356-84.
7. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2018;16(1):8.

8. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1049-56.
9. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2008;9(7):636-48.
10. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2017;8(1):1-20.
11. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-86.
12. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4194-201.
13. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
14. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-37.
15. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(19):2187-96.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92-8.
17. AIO Studien GmbH, iOMEDICO. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report. Database cut: 31 Dec 2023 2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), vom 16. Dezember 2021.

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 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 es 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 ist in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (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 Programmed Cell Death-Ligand 1 (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 histologischer 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 Blutsystem 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 bis 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 Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle [Union Internationale Contre le Cancer, UICC] 8. Auflage Tumor-Lymphknoten-Metastasen [Tumor-Node-Metastasis, TNM]; siehe Abbildung 1) (17).

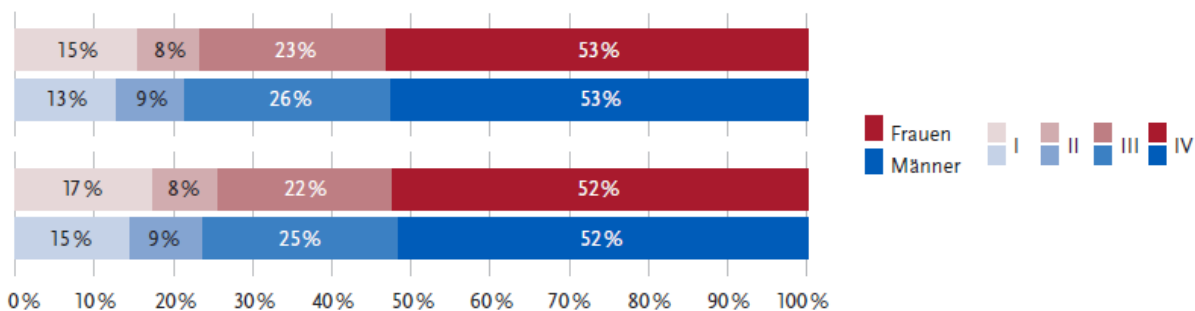


Abbildung 1: Verteilung der UICC-Stadien bei Lungenkrebs-Erstdiagnose (ICD-10 C33 und C34), 2017-2018, nach Geschlecht, oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM.

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 den 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 | Häufigkeit (%) |
|---|----------------|
| 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 (CT) 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 und 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 Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie den UICC-Kriterien (2, 4). Seit 2017 existiert eine neue Version der TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien (8. Auflage) (22). 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.

In Tabelle 3-2 werden die TNM-Stadien der IASLC/AJCC/UICC-Klassifikation 8 dargestellt.

Tabelle 3-2: IASLC Beschreibung der TNM-Stadien nach UICC-Klassifikation 8

| TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (UICC-Klassifikation 8) | |
|--|--|
| 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 |
| T0 | Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor |
| 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(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 | 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 |

| TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (UICC-Klassifikation 8) | |
|---|--|
| Deskriptor | Definition |
| | <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 |
| 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 > 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 |
| N0 | Keine Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in ipsilateralen peribronchialen 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 |
| N3 | Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten |
| Fernmetastasen (M) | |
| M0 | Keine 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 |
| IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle Quellen: (2, 4, 22) | |

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). Ist die Diagnose pathologisch gesichert, muss bei als primär resektabel eingestuften Tumoren noch die Operabilität der Patient:innen abgeschätzt werden. Das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand, insbesondere hinsichtlich vorliegender Komorbiditäten, spielen dabei eine wichtige Rolle.

KEYTRUDA® ist in der vorliegenden Indikation in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation spezifizierten Kriterien für eine Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie KEYNOTE 671 (9). Aus diesem Grund konzentriert sich das vorliegende Dossier auf Patient:innen in den Tumorstadien II-III B (T3-4 N2), bei denen sich die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lunge beschränkt und der Tumor primär resezierbar ist. In diesen Stadien ist die Behandlungsintention kurativ. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor (2). Zudem wird davon ausgegangen, dass die Betroffenen auch als operabel eingestuft werden, was sich ebenfalls in den Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 671 widerspiegelt. Eine Tumoresektion und eine perioperative (Chemo-)Therapie mit einem kurativen Anspruch sind für die Patient:innen angezeigt.

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, 23). 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 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 (24-26). 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 (26, 27). 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). Patient:innen mit Pancoast-Tumoren waren von der Teilnahme an der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 ausgeschlossen. Sie sind ebenfalls nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, da in diesem ein prätherapeutisch als resezierbar eingestuft Tumor vorliegen muss.

Nachfolgend werden die Stadien, die für eine (peri-)operative Behandlung infrage kommen, beschrieben. Darunter fallen resezierbare Tumoren der Stadien IIA-III B, die in Tabelle 3-3 in Verbindung mit Tabelle 3-4 bezüglich des N-Status des Tumors näher adressiert werden.

In Tabelle 3-3 wird die Stadieneinteilung nach UICC-Klassifikation 8 dargestellt.

Tabelle 3-3: Einstufung der NSCLC-Krankheitsstadien gemäß UICC-Klassifikation 8

| Krankheitsstadium | T-Deskriptor | N-Deskriptor | M-Deskriptor |
|---|--------------|--------------|--------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA1 | T1A(mi) | N0 | M0 |
| | T1A | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a-c | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T1a-c | N2 | M0 |
| | T2a-b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB | T1a-c | N3 | M0 |
| | T2a-b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVA | jedes T | jedes N | M1a |
| | jedes T | jedes N | M1b |
| IVB | jedes T | jedes N | M1c |
| M: Metastase; N: Lymphknoten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; T: Tumor; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle Quellen: (2, 4, 22) | | | |

Aufgrund der hohen Heterogenität der Tumoren im Stadium IIIA erfolgt für diese eine weitere Subklassifizierung nach Robinson et al. (Tabelle 3-4), die für die klinischen Therapieentscheidungen herangezogen wird (2, 28).

Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadium 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. N: Lymphknoten; PET: Positronen-Emissions-Tomografie Quellen: (2, 28) | |

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, 29). 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 (30). Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen (31) 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, 32); bei einem kleinen Anteil finden sich zudem ROS1-Fusionsgene (2, 33). 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 insbesondere durch Fortschritte auf dem 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 vorgenommen, die sich als praktikabel erwiesen haben und mittlerweile als Standardeinteilung bezeichnet werden können (34). Diese lauten wie folgt:

- PD-L1-Hochoxprimierer: 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 ab 18 Jahren mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko. Die

Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 671 (9). Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des NSCLC, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht. Darüber hinaus geht MSD davon aus, dass die durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation nur Patient:innen beinhaltet, die auch als operabel gelten.

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 Behandlung des NSCLC innerhalb der Zielpopulation

Präoperative (neoadjuvante) Therapie

In den Stadien IIA-IIIB (nach UICC-Klassifikation 8), die die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfassen, 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 die Zahl und Lage eventueller Lymphknotenmetastasen über die Resektabilität und somit auch über die Wahl der Therapie. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard, auch zur klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde, wird hierfür als unerlässlich angesehen (2).

Lange Zeit wurde in den Leitlinien die neoadjuvante Therapie als präoperative Chemotherapie als Standard empfohlen (35) und im Versorgungskontext angewendet. Das Therapieumfeld befindet sich aktuell im Wandel. Neben den etablierten und weiterhin versorgungsrelevanten Chemotherapien steht nun auch aufgrund jüngster Zulassungen die Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie den Patient:innen als neoadjuvante Therapie zur Verfügung. Daher hat die aktuelle S3-Leitlinie neben den etablierten präoperativen Chemotherapien jetzt auch die Immunchemotherapie (bei PD-L1 ≥ 1 %) mit aufgenommen (4). Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich nicht allein um eine neoadjuvante, sondern um eine perioperative Behandlungssituation. Damit haben die Ärzt:innen nun erstmals die Möglichkeit einer Fortführung der Immuntherapie nach Resektion in der adjuvanten Phase.

Bei Patient:innen mit resektablen Tumoren liegt der Mehrwert einer neoadjuvanten Therapie in erster Linie nicht darin, die Resektabilität des Tumors überhaupt erst zu ermöglichen. Dennoch zeigte die Strategie, dadurch präoperativ eine Reduktion der Tumorgöße und so eine bessere Resektabilität und zusätzlich auch eine möglichst frühe Eradikation von Mikrometastasen zu

erzielen, in klinischen Untersuchungen ebenfalls Erfolge in Form eines verbesserten Gesamt- und progressionsfreien Überlebens sowie einer verbesserten Therapieadhärenz der Patient:innen. Diese Therapieadhärenz wird darauf zurückgeführt, dass die Chemotherapie, wenn sie vor der Operation angewandt wird, noch besser tolerierbar ist (2, 36-39). Bestrebungen, die Erfolgsaussichten der Therapie durch die zusätzliche Einbindung einer Strahlentherapie in ein solches neoadjuvantes Konzept weiter zu erhöhen, haben bislang keinen signifikanten Erfolg erzielen können, weshalb sich für diese Option in den aktuellen Leitlinien auch keine Empfehlung findet. Eine klare Leitlinienempfehlung einer definitiven Radiochemotherapie besteht für Patient:innen, deren Tumor primär nicht als R0-resektabel eingestuft wird, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung aber als bestrahlbar gelten. Diese werden durch das vorliegende Anwendungsgebiet nicht mit umfasst (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Postoperative (adjuvante) Therapie

Grundsätzlich sollte die Resektion des Tumors immer vollständig erfolgen (R0-Resektion), 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 primäres Ziel es ist, das Risiko für ein Rezidiv oder ein Metastasieren der Erkrankung zu reduzieren und so das Überleben der Patient:innen zu verlängern. Bei NSCLC-Patient:innen der frühen Tumorstadien besteht hierfür in den aktuellen deutschen Leitlinien eine klare Empfehlung (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 IIIA 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 in Form einer Ausbildung von Fernmetastasen 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, 40). 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, 28). 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, 41). Entsprechend empfehlen die Leitlinien, die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell zu prüfen, aber nicht routinemäßig zu stellen (4).

Therapeutischer Bedarf in der perioperativen 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. In einer Validierungsstudie zur achten Auflage des TNM-Stadieneinteilungssystems lag das mediane Überleben bei Patient:innen im klinischen Stadium IIA bei 36 Monaten, im Stadium IIB bei 22 Monaten, im Stadium IIIA bei 14 Monaten und im Stadium IIIB lediglich bei neun Monaten (42). Auch die postoperative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit etwa 60 % bis 65 % bei Patient:innen im Stadium IIA, 53 % bis 56 % bei Patient:innen im Stadium IIB noch befriedigend. Mit ca. 15 % bis 40 % für das sehr heterogene Stadium IIIA und ca. 5 % bis 10 % für Stadium IIIB liegt sie allerdings in Stadium III bereits sehr niedrig (2). Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel sowohl der perioperativen, neoadjuvanten als auch der adjuvanten Behandlung der genannten NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und, möglichst unter Erhalt einer hohen Lebensqualität, die Überlebensprognose deutlich 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 (43). Die Angst vor einem Wiederauftreten der Erkrankung bzw. das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt in der Folgezeit eine der größten Belastungen für Krebspatient:innen dar (44). Die psychischen und physischen Folgen eines Rezidivs führen oftmals zu einer deutlichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (45). 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, 45). Trotz der kurativen Absicht bleibt gerade in den durch das vorliegende Anwendungsgebiet umfassten NSCLC-Stadien II-IIIIB der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, hoch (2, 46). Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen zudem deutlich, dass das Hauptziel der kurativen Therapie, die Heilung, durch die bisherigen Therapieoptionen nur sehr unzureichend erreicht wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten für ein breites Patientenfeld weiterhin nicht gedeckt ist. Kurz zusammengefasst: Die Überlebenschancen von NSCLC-Patient:innen nach Komplettresektion verharren auf niedrigem Niveau (47). Die Erfolgsrate der beim NSCLC zumeist angewandten Chemotherapie-Regime hingegen liegt, gemessen an der 5-Jahres-Überlebensrate, bei 5,4 % in der Adjuvanz (46) bzw. 5% in der Neoadjuvanz (36).

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

- durch Vermeidung eines Rezidivs der Erkrankung zu einer deutlichen 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 neoadjuvanten und der adjuvanten Therapie eine wichtige unterstützende Rolle spielen könnte, um die Effektivität der Resektion zu erhöhen. Dabei ist zu erwarten, dass, je nachdem, ob die Therapie vor oder nach der Operation angewandt wird, unterschiedliche Sets an T-Zellen unterschiedlich stark aktiviert werden, woraus sich auch eine Rationale für eine kombinierte, perioperative Anwendung beider Strategien ableitet (48, 49).

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 innerhalb eines perioperativen Therapiekonzepts bei der Behandlung von Patient:innen des vorliegenden Anwendungsgebiets ist folgende: der neoadjuvante Einsatz von Chemotherapie erfolgt, um die Zugänglichkeit des Tumors für die Resektion zu maximieren und den Anteil an Patient:innen zu erhöhen, die nach der chirurgischen Resektion tumorfreie Schnittränder aufweisen. Die Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren setzt mit dem Ziel, den Anteil der Patient:innen mit Komplettresektion und pathologischer Komplettremission zu erhöhen, an diesem Prinzip an. Die adjuvante Weiterführung der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nach der Operation kann helfen, Mikrometastasen zu eliminieren und Rezidive zu vermeiden.

Das Therapiefeld des NSCLC in den kurativ behandelbaren Stadien befindet sich derzeit, auch aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen für Patient:innen und Behandler:innen, im Wandel. Sowohl in der adjuvanten als auch in der neoadjuvanten Therapie des NSCLC sind in der jüngsten Zeit zielgerichtete und immunonkologische Therapeutika neu zugelassen worden, die einen Beitrag dazu leisten können, dass der oben geschilderte Bedarf an neuen Behandlungsoptionen künftig besser gedeckt sein wird.

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 Therapie zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des nach wie vor hohen therapeutischen Bedarfs leistet.

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 (siehe Tabelle 3-5). 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 | | 23.720 | | 35.890 | |
| Rohe Erkrankungsrate | 56,3 | | 87,5 | | 56,3 | | 87,5 | |
| Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b} | 33,4 | | 55,0 | | 33,4 | | 55,0 | |
| Mittleres Erkrankungsalter ^c | 69 | | 70 | | 69 | | 70 | |
| Mortalität | 2019 | | | 2020 | | 2021 | | |
| Sterbefälle | 16.999 | 27.882 | 17.066 | 16.999 | 27.882 | 17.066 | | |
| Rohe Sterberate | 40,4 | 68,0 | 40,5 | 40,4 | 68,0 | 40,5 | | |
| Standardisierte Sterberate ^{a,b} | 22,2 | 41,1 | 21,9 | 22,2 | 41,1 | 21,9 | | |
| Mittleres Sterbealter ^c | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 | 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 weitere Formen des Lungenkarzinoms, also auch kleinzellige Formen (SCLC), enthalten. Auf Letztere 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) am 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) (50). 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 (51).

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 (52). 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 Anwendungsgebietes ausschließlich auf erwachsene Patient:innen eingegangen.

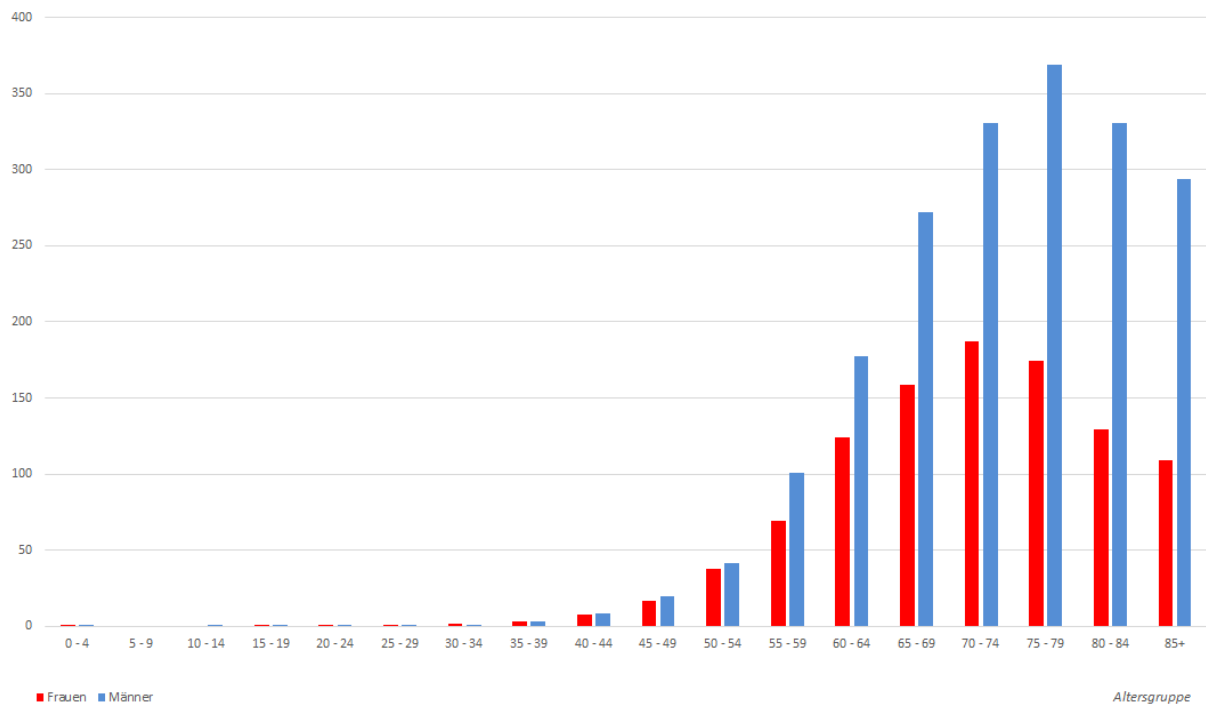


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (pro 100.000 Personen; rohe Rate) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2019

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

Quelle: (53); eigene grafische Aufarbeitung

Lungenkrebs ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. Für die Jahre 2017/2018 liegen die relativen altersstandardisierten 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) bei 23 % und für Männer bei 19 % (54). 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 (55).

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] (56, 57)) ermittelbaren Schätzwerte für den Anteil sämtlich innerhalb dieser 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: (51, 54) | | | | | |

Schätzung der rohen Inzidenzraten und 5-Jahres-Prävalenzen 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, (51, 54)). 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 (58):

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 1,16x - 2287$; ($R^2 = 0,8744$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = 2,9x - 5760,5$; ($R^2 = 0,956$)

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 bei ihnen die 5-Jahres-Prävalenz im ausgewählten Zeitraum ebenfalls zumindest tendenziell weiter ansteigt, zeigt die rohe Inzidenzrate eine sinkende Tendenz (51, 54). Es ist anzunehmen, dass sich diese Tendenzen 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 (58):

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,98x + 2065,1$; ($R^2 = 0,8328$)

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 (59). 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 (58) 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 (58) genannten Quellen

Die Tendenzen einer kontinuierlich ansteigenden Neuerkrankungsrate bei Frauen und einer zurückgehenden und sich damit der Inzidenz der 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 eine Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden, deren Ursprünge bereits länger zurückliegen und die sich vermutlich weiter fortsetzen wird (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 in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung | 497-577 | 436-506 |
| 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 resezierbarem NSCLC keine nach Tumorstadien aufgeschlüsselt veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden, ausgehend von der für 2024 prognostizierten Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz), schrittweise hergeleitet (Abbildung 3). Die Herleitung erfolgt näherungsweise in Anlehnung an den am 01. Februar 2024 veröffentlichten Beschluss des G-BA zu Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapie des NSCLC

(Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko) (60) und des dazugehörigen Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (61).

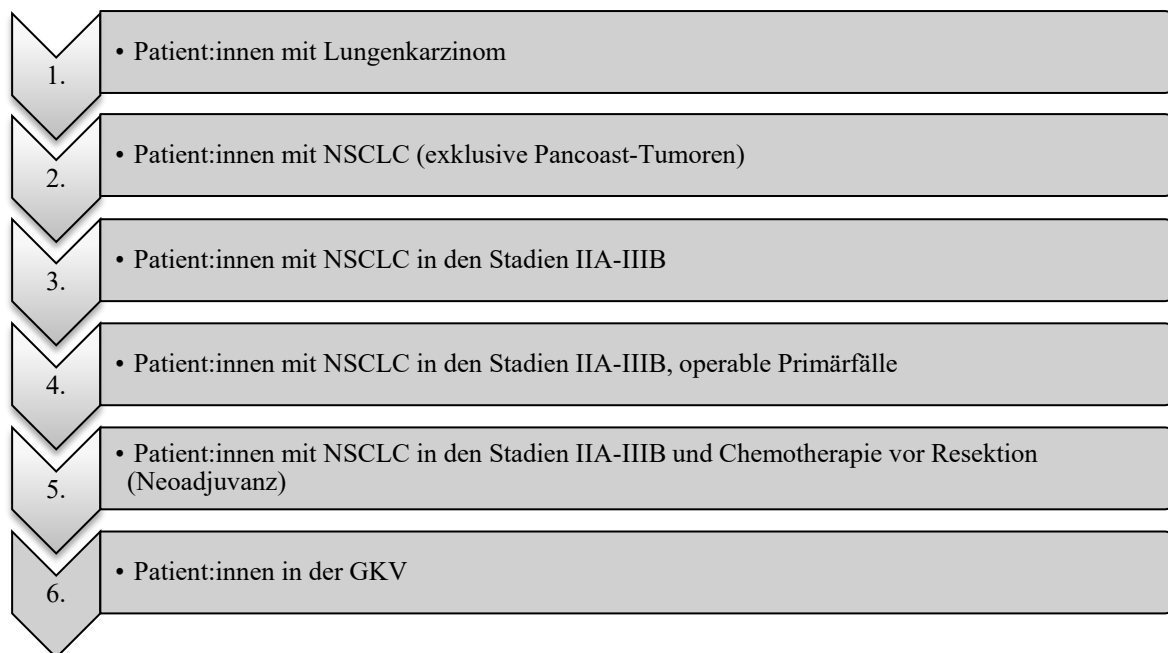


Abbildung 3: Flussdiagramm zur schrittweisen Herleitung der Zielpopulation
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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 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 (24, 62-64). 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 Stadien IIA-IIIIB

Die perioperative Behandlung des NSCLC mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie ist in der vorliegenden Indikation auf erwachsene Patient:innen beschränkt, deren primär resezierbarer Tumor ein hohes Rezidivrisiko aufweist. Gemäß den in der Fachinformation hierfür als maßgeblich benannten Selektionskriterien zählen hierzu alle Patient:innen in einem Stadium

von IIA bis IIIB (T3-4 N2) nach UICC-Klassifikation 8 (9). Prozentuale Anteile der Stadien IIA-IIIB an allen NSCLC-Primärfällen können mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren 2023 der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) näherungsweise ermittelt werden (43). Hier werden die Primärfälle mit Lungenkarzinom nach Stadium angegeben. Bezogen auf die Gesamt-Primärfälle entfallen 1,87 % auf Stadium IIA, 6,88 % auf Stadium IIB, 11,31 % auf Stadium IIIA und 8,32 % auf Stadium IIIB – insgesamt fallen also 28,38 % der Patient:innen in das vorliegende Anwendungsgebiet (43). Diese Zahlen beinhalten allerdings Unsicherheiten: Zum einen beziehen sich die Zahlen aus dem Jahresbericht 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 unbekanntem Ausmaßes; ob es sich eher um eine Unter- oder eher um eine Überschätzung handelt, kann ebenfalls nicht bestimmt werden. Und zum anderen enthält der hier vollständig mit veranschlagte Anteil an Stadium IIIB nicht nur Patient:innen mit Nodalstatus N2, sondern auch solche mit Nodalstatus N3 (vgl. Tabelle 3-3), die sich nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden. Epidemiologische Quellen, die die prozentuale Verteilung der verschiedenen Nodalstatus innerhalb einzelner Tumorstadien angeben, sind nicht verfügbar. Somit besteht in diesem Punkt eine definitive Überschätzung der Patientenzahlen, allerdings in unbekanntem Ausmaß.

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 **11.921-13.826** NSCLC-Patient:innen in den Stadien IIA-IIIB (58).

Schritt 4: Primär operable Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-IIIB

Pembrolizumab wird in der vorliegenden Indikation nur bei Patient:innen angewendet, die nach Diagnose eines resektablen Tumors im Stadium II, IIIA oder IIIB (gemäß UICC-Klassifikation 8) einer Tumorresektion unterzogen werden können (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Prozentuale, nach Tumorstadium aufgeschlüsselte Anteilswerte der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion lassen sich ebenfalls dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenzentren 2023 der DKG entnehmen: diese werden auf 69,35 % für Stadium IIA, auf 66,98 % für Stadium IIB, auf 49,12 % für Stadium IIIA und auf 19,68 % für Stadium IIIB beziffert (43). Bei Anwendung dieser Anteile auf die Spanne des vorherigen Schrittes ergeben sich für primär operable Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-IIIB eine Untergrenze von **5.502** und eine Obergrenze von **6.382** Patient:innen (58).

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. Ebenso enthält auch dieser Schritt wieder die bereits in Schritt 3 thematisierte Überschätzung der Zahlen in

unbekanntem Ausmaß, da auch hier der Anteil an Patient:innen im Stadium IIIB sowohl solche mit Nodalstatus N2 als auch mit N3 beinhaltet.

Schritt 5: Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-IIIB und systemischer Therapie vor Resektion (Neoadjuvanz)

Die in Schritt 4 ermittelten Zahlen enthalten, vorbehaltlich der in den vorangegangenen Schritten angesprochenen Unsicherheiten, alle Patient:innen, deren Tumor bei der Primärdiagnose innerhalb eines vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadiums als resezierbar und die selbst als operabel eingestuft wurden. Diese Patient:innen können, in Abhängigkeit von patientenindividuellen Erwägungen, vor einer geplanten Tumorsektion (= neoadjuvant) mit einer systemischen Therapie behandelt werden. Es gibt aber auch Patient:innen, die erst nach der Tumorsektion (= adjuvant) mit einer systemischen Therapie behandelt werden und solche, die eine systemische Therapie sowohl vor als auch nach der Resektion (= perioperativ) erhalten. Ausschließlich letztere werden durch das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde (65). Anhaltspunkte für die Höhe der Anteile der genannten Behandlungskonzepte in der aktuellen Versorgungsrealität können, aufgeschlüsselt nach prätherapeutischem Tumorstadium, anhand der Angaben aus dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III 2023 des Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Registers abgeleitet werden (66). Demzufolge erhielt bei insgesamt 2.099 eingeschlossenen Patient:innen der Stadien I-III unter den 82 eingeschlossenen und auch operierten Patient:innen des Stadiums IIA niemand eine neoadjuvante Chemotherapie. Von 396 Patient:innen des Stadiums IIB wurden 321 operiert; davon erhielten 4,7 % eine Chemotherapie vor der Operation. Von 691 Patient:innen im Stadium IIIA wurden 447 operiert; davon erhielten 11,9 % und von 461 Patient:innen im Stadium IIIB, von denen 143 operiert wurden, 18,9 % eine neoadjuvante Chemotherapie (58). Bei Anwendung dieser Anteile auf die Spanne des vorherigen Schrittes ergeben sich für Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-IIIB, die vor der Tumorsektion eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, eine Untergrenze von **497** und eine Obergrenze von **577** Patient:innen. Diese Zahlen sind allerdings mit Sicherheit überschätzt, da sie alle Patient:innen mit neoadjuvanter chemotherapeutischer Vorbehandlung umfassen, während das vorliegende Anwendungsgebiet explizit nur diejenigen mit perioperativer Therapie, also einleitender neoadjuvanter Behandlung vor der Resektion und adjuvanter Behandlung nach der Resektion, umfasst. Der Quartalsreport des CRISP-Registers schlüsselt jedoch nicht auf, wie viele der neoadjuvant mit einer Chemotherapie Vorbehandelten nach der Operation auch eine adjuvante (Chemo)-Therapie erhielten.

Der Stellenwert der neoadjuvanten und vor allem auch der perioperativen Therapie beim NSCLC in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Tumorstadien ist in der aktuellen therapeutischen Versorgungslandschaft in Deutschland noch weitgehend unklar, da bislang nur wenige bzw. keine explizit für diese Behandlung zugelassenen Therapieoptionen verfügbar sind. Die aktuell für diese Therapievarianten einsetzbaren Wirkstoffe gehörten darüber hinaus bis vor Kurzem sämtlich zur Klasse der zytotoxischen Chemotherapeutika. Mit

der Zulassung immunonkologischer Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zu erwarten, dass die perioperative bzw. neoadjuvante Therapie in Zukunft für eine zunehmende Zahl an Patient:innen eine Option werden wird. Die Zahlen aus dem vierten Quartalsreport des CRISP-Registers 2023 für die frühen Stadien deuten bereits jetzt zweierlei an: Erstens fällt die Entscheidung für eine neoadjuvante/perioperative Therapie gegenwärtig im Vergleich zu Auswertungen früherer Jahre bereits tendenziell häufiger und zweitens betrifft diese Therapieentscheidung vor allem die fortgeschritteneren Krankheitsstadien innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets (66). Vor diesem Hintergrund erscheint es denkbar, dass in der Zukunft eine steigende Zahl an neoadjuvant vorbehandelten Patient:innen nach der Operation auch eine adjuvante Therapie erhält, sich die tatsächliche Zahl der perioperativ Behandelten der ermittelten Spanne der neoadjuvant Vorbehandelten also zumindest annähern wird (vgl. auch die Ausführungen zu den Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6).

Schritt 6: Patient:innen in der GKV

Unter Berücksichtigung eines Anteils Versicherter in der GKV von 87,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung (Stand: September 2023; (67, 68)) ergibt sich eine Spanne von **436-506** GKV-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-10 wird, ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit Lungenkarzinom und der unter Schritt 2 bis 6 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 | | (58) |
| 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 | (24, 62-64) |
| 3. Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-III B | 28,38 | 11.921 | 13.826 | (43) |
| 4. Primär operable Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-III B | stadienspezifisch unterschiedlich | 5.502 | 6.382 | (43) |
| 5. Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA-III B und Chemotherapie vor Resektion (Neoadjuvanz) | stadienspezifisch unterschiedlich | 497 | 577 | (66) |
| 6. Patient:innen in der GKV | 87,8 | 436 | 506 | (67, 68) |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (58) | | | | |

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 in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | erheblich | 436-506 |
| 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 resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko kann in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen 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

Fälle 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 und der Vorgängerversion der deutschen S3-Leitlinie (4, 35) und der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie (40), 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, 50-55).

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 der 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 (24, 62-64) und Schätzwerte für die Anteile operierter Patient:innen mit neoadjuvanter Vorbehandlung dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III 2023 des CRISP-Registers entnommen (66). Für die weitere Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden vornehmlich Daten aus dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenzentren 2023 der DKG herangezogen (43). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellsten Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur GKV (67) herangezogen sowie die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (68).

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 J.B., Smyth M.J. 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: 20.03.2024]
 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/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.03.2024]
 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Screening auf Lungenkrebs: G-BA leitet Beratungsverfahren erst mit Rechtsverordnung ein. 2021.
 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. 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.
 22. 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.
 23. Dettmer FC. Pancoast (superior sulcus) tumors. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(6):1810-8.
 24. 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.

25. Petrella F, Casiraghi M, Bertolaccini L, Spaggiari L. Surgical Approaches to Pancoast Tumors. *J Pers Med.* 2023;13(7).
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Shih AJ, Telesco SE, Radhakrishnan R. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers (Basel).* 2011;3(1):1195-231.
31. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie.* 2013;36(9):510-8.
32. 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.
33. 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]
34. 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.
35. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 25.01.2024]
36. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-71.
37. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2022;40(12):1356-84.
38. McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 2(Suppl 2):S224-7.
39. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol.* 2020;15(8):1281-97.

40. 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.
41. 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.
42. Hwang JK, Page BJ, Flynn D, Passmore L, McCaul E, Brady J, et al. Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):649-54.
43. 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]
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Peters S, Weder W, Dafni U, Kerr KM, Bubendorf L, Meldgaard P, et al. Lungscape: resected non-small-cell lung cancer outcome by clinical and pathological parameters. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1675-84.
48. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16).
49. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nature medicine*. 2020;26(4):475-84.
50. 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]
51. 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]
52. 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]
53. 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]
54. 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]
55. 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]
56. 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]
57. 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]
58. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2024.
59. 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]
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression = 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). Vom 1. Februar. 2024.

61. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 W: Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023_07_21_Modul3W_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 18.03.2024]
62. Archie VC, Thomas CR, Jr. Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist*. 2004;9(5):550-5.
63. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Karapantzios I, et al. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S342-58.
64. 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.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-128 – Pembrolizumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Datum: 18. November 2022.
66. AIO Studien GmbH, iOMEDICO. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report. Database cut: 31 Dec 2023 2024.
67. 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]
68. 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-geschlechtsangehoerigkeit.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 3-10 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 Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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) |
|--|--|---|--|---|
| Neoadjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin oder Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 4,0 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 | 2,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 4,0 Zyklen | 2 Tage je Zyklus |
| | | <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben | 4,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 4,0 Zyklen | 2 Tage je Zyklus |
| Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben | 4,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| Cisplatin + Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 28-Tage Zyklus: Cisplatin 120 mg/m ² KOF wird einmal alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 3,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Vinorelbin:</u> 28-Tage Zyklus: Vinorelbin 30 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 3,0 Zyklen | 4 Tage je Zyklus |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--|--|---|
| Cisplatin + Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin</u> : 21-Tage Zyklus: Cisplatin 55 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 4 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben (Variante 1), oder 60 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 7 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben (Variante 2) | 3,0 Zyklen | 2 Tage je Zyklus |
| | | <u>Etoposid</u> : 21-Tage Zyklus: Etoposid 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 2, 3 und 4 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben (Variante 1), oder 150 mg/m ² KOF wird an Tag 3, 4 und 5 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben (Variante 2) | 3,0 Zyklen | 3 oder 4 Tage je Zyklus |
| Cisplatin + Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin</u> : 21-Tage Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30-60 min gegeben | 3,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | <u>Docetaxel</u> : 21-Tage Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 3,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| Cisplatin + Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | |

| 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) |
|--|--|--|--|---|
| Adjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 13,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| | | 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird einmal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 7,0 Zyklen | 1 Tag je Zyklus |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 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>BSC: Best-Supportive-Care; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> | | | | |

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

Die aktuellen Leitlinien empfehlen für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (1) bzw. umfassender eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie (2, 3) mit diversen Wirkstoffen wie Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid oder Pemetrexed. Bei allen Wirkstoffen handelt es sich um etablierte Chemotherapeutika, die sich in der klinischen Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig bei der Behandlung des resezierbaren NSCLC zum Einsatz kommen. Eine explizite Zulassung für die Neoadjuvanz liegt jedoch nicht vor.

Aufgrund der somit fehlenden Angaben zur neoadjuvanten Behandlung des NSCLC in den Fachinformationen der angewendeten Chemotherapeutika wurde sowohl für die dargestellten Behandlungsmodalitäten des zbAM (Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin und Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed) als auch für die analogen Komparatoren

(Cisplatin + Gemcitabin und Cisplatin + Pemetrexed) auf das Studienprotokoll der KEYNOTE 671 zurückgegriffen (4). Für Pembrolizumab wurden zudem die Angaben aus der Fachinformation herangezogen (5). Die Angaben zu allen weiteren möglichen Wirkstoffkombinationen der zVT (Cisplatin + Vinorelbin oder Etoposid oder Docetaxel oder Paclitaxel) wurden – sofern angegeben – den in der DGHO-Leitlinie empfohlenen Therapieprotokollen der medikamentösen Tumortherapie des NSCLC entnommen (6).

Angaben zum Behandlungsmodus des zbAM

Neoadjuvante Phase:

Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (5).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 Milligramm (mg), die parallel zur Chemotherapie 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 gegeben wird (5). Die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Phase ist auf vier bzw. zwei Zyklen beschränkt.

Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin in Kombination mit Pembrolizumab und Gemcitabin in einer Dosierung von 75 mg/Quadratmeter (m²) Körperoberfläche (KOF) als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen für vier Zyklen gegeben. Die Dosis von Gemcitabin in dieser Kombination beträgt 1.000 mg/m² KOF und wird als i.v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 alle drei Wochen für vier Zyklen gegeben (4).

Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg, die parallel zur Chemotherapie an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage Zyklus) oder 400 mg an Tag 1 alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als i.v. Infusion über 30 Minuten gegeben wird (5). Die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Phase ist auf vier bzw. zwei Zyklen beschränkt (5).

Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin in Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen für vier Zyklen gegeben. Die Dosis von Pemetrexed in dieser Kombination beträgt 500 mg/m² KOF und wird als i.v. Infusion über 10 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen für vier Zyklen verabreicht (4).

Adjuvante Phase:

Pembrolizumab Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage Zyklus) oder 400 mg alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) und wird als i.v. Infusion über 30 Minuten gegeben (5). Gemäß Studienprotokoll der KEYNOTE 671 erfolgt die

adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 13,0 Zyklen. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab also je einem Tag in 13,0 Zyklen (bei einem 21-Tage Zyklus), bzw. je einem Tag in 7,0 Zyklen (bei einem 42-Tage Zyklus), also maximal 13,0 bzw. 7,0 Behandlungstagen im Jahr (4, 5). Dies entspricht – zusammen mit der neoadjuvanten Phase (vier bzw. zwei Zyklen) – einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT

Neoadjuvante Phase

Cisplatin + Gemcitabin

Der Behandlungsmodus von Cisplatin und Gemcitabin entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Pembrolizumab.

Cisplatin + Pemetrexed

Der Behandlungsmodus von Cisplatin und Pemetrexed entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Pembrolizumab.

Cisplatin + Vinorelbin

Die Therapieprotokolle der DGHO-Leitlinie empfehlen eine Cisplatin/Vinorelbin-Kombination als Induktionstherapie mit einer Cisplatin Dosierung von 120 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle 4 Wochen. Die Dosierung von Vinorelbin beträgt 30 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen. Die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Phase ist auf drei Zyklen beschränkt (6).

Cisplatin + Etoposid

Die Therapieprotokolle der DGHO-Leitlinie (6) empfehlen eine Cisplatin/Etoposid-Kombination in zwei Varianten als Induktionstherapie:

Variante 1) Die Dosierung von Cisplatin beträgt 55 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 4 alle 3 Wochen und die Dosierung von Etoposid beträgt 100 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 2, 3 und 4 alle drei Wochen.

Variante 2) Die Dosierung von Cisplatin beträgt 60 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an den Tagen 1 und 7 alle 3 Wochen und die Dosierung von Etoposid beträgt 150 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an den Tagen 3, 4 und 5 alle drei Wochen.

Die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Phase ist auf drei Zyklen beschränkt (6).

Cisplatin + Docetaxel

Die Therapieprotokolle der DGHO-Leitlinie empfehlen eine Cisplatin/Docetaxel-Kombination als Induktionstherapie mit einer Cisplatin Dosierung von 75 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 30-60 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen. Die Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen. Die Behandlungsdauer der neoadjuvanten Phase ist auf drei Zyklen beschränkt (6).

Cisplatin + Paclitaxel

In den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie ist die Cisplatin/Paclitaxel-Kombination ausschließlich zur Induktion in Verbindung mit einer nachfolgenden Radiochemotherapie erfasst (6). Explizite Angaben für die reine Kombinationschemotherapie aus diesen Wirkstoffen sind für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC somit weder der Fachinformation noch den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie zu entnehmen. Aus Sicht von MSD fehlt daher eine belastbare Referenz, die den Zulassungsstatus und/oder den deutschen Behandlungsalltag repräsentiert. Behandlungsmodalitäten und Dosierung sowie folglich alle darauf aufbauenden Angaben sind daher nicht bezifferbar.

Die *simultane Strahlenchemotherapie* wird im Kostenabschnitt nicht dargestellt, da die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets aus Sicht von MSD keine Patient:innen enthält, für die eine simultane Strahlenchemotherapie angezeigt ist (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).

*Adjuvante Phase**Best-Supportive-Care*

Als adjuvante Behandlung in der postoperativen Phase wird BSC als zVT vom G-BA genannt: die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Ein einheitlicher Behandlungsmodus zur BSC ist 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) |
|--|--|---|--|
| Neoadjuvante Phase | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin oder Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 4,0 |
| | | <u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird einmal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 2,0 |
| | | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 |
| | | <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 8,0 |
| | | <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben | 4,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 |
| | | <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 8,0 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|--|--|
| Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 4,0 |
| | | <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben | 4,0 |
| Cisplatin + Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 28-Tage Zyklus: Cisplatin 120 mg/m ² KOF wird einmal alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben | 3,0 |
| | | <u>Vinorelbin:</u> 28-Tage Zyklus: Vinorelbin 30 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 12,0 |
| Cisplatin + Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage Zyklus: Cisplatin 55 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 4 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben (Variante 1), oder 60 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 7 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben (Variante 2) | 6,0 |
| | | <u>Etoposid:</u> 21-Tage Zyklus: Etoposid 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 2, 3 und 4 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben (Variante 1), oder 150 mg/m ² KOF wird an Tag 3, 4 und 5 alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben (Variante 2) | 9,0 oder 12,0 |
| Cisplatin + Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>Cisplatin:</u> 21-Tage Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30-60 min gegeben | 3,0 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|--|--|
| | | <u>Docetaxel:</u> 21-Tage Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 3,0 |
| Cisplatin + Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | |
| Adjuvante Phase | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 13,0 |
| | | 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird einmal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben | 7,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 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:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> | | | |

In der neoadjuvanten Phase wird die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab und dem Studienprotokoll der KEYNOTE 671 auf vier Zyklen beschränkt (4, 5). Dies ist der Fall für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platinbasierten Chemotherapie. Die zVT in der neoadjuvanten Phase wird in der klinischen Praxis analog zur Situation in der Studie KEYNOTE 671 in ihrer Behandlungsdauer zugrunde gelegt. Daher werden für die Behandlungsschemata von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ebenfalls vier Behandlungszyklen

angenommen. Für alle weiteren Wirkstoffkombinationen der zVT – mit Ausnahme von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel – werden die Angaben der Therapieprotokolle der DGHO berücksichtigt (6). Die Behandlungsdauer von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ist nicht bezifferbar, da weder der Fachinformation noch den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie entsprechende Angaben zu entnehmen sind.

In der adjuvanten Phase werden zur Berechnung der Behandlungsdauer von Pembrolizumab als Monotherapie 13 bzw. 7 Behandlungszyklen in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Pembrolizumab und dem Studienprotokoll der KEYNOTE 671 zugrunde gelegt. Dies entspricht umgerechnet bei beiden Pembrolizumab Behandlungsmodalitäten – zusammen mit der neoadjuvanten Phase (vier bzw. zwei Zyklen) – einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr. Angaben zur Behandlungsdauer einer BSC sind für die zVT in der adjuvanten Phase nicht allgemeingültig bezifferbar.

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

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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|---|--|
| Neoadjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin oder Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>21-Tage-Zyklus:</u> 4,0 | <u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg | 4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg |
| | | <u>42-Tage-Zyklus:</u> 2,0 | <u>Pembrolizumab:</u> 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg | 2 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| | | 4,0 | <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg | 4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg |
| | | 8,0 | <u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² (1.910 mg); 1 Durchstechflasche à 2.000 mg | 4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2.000 mg Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 2.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.000 mg |
| | | 4,0 | <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² (955 mg); 1 Durchstechflasche à 1.000 mg | 4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.000 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 4,0 | <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg | 4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg |
| | | 8,0 | <u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² (1.910 mg); 1 Durchstechflasche à 2.000 mg | 4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2.000 mg Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 2.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.000 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|---|
| Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 4,0 | <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg | 4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg |
| | | 4,0 | <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² (955 mg); 1 Durchstechflasche à 1.000 mg | 4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.000 mg |
| Cisplatin + Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 3,0 | <u>Cisplatin:</u> 120 mg/m ² (229,2 mg); 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg | 3 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 750 mg |
| | | 12,0 | <u>Vinorelbin:</u> 30 mg/m ² (57,3 mg); 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg | 3 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 50 mg + 12 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 720 mg |
| Cisplatin + Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 6,0 | <u>Cisplatin:</u> Variante 1: 55 mg/m ² (105,05 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg | 3 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 660 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|--|---|
| | | | Variante 2: 60 mg/m ² (114,6 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 10 mg | 3 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 10 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg + 12 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 720 mg |
| | | <u>Variante 1:</u> 12,0 oder <u>Variante 2:</u> 9,0 | <u>Etoposid:</u> Variante 1: 100 mg/m ² (191 mg); 1 Durchstechflasche à 200 mg Variante 2: 150 mg/m ² (286,5 mg); 1 Durchstechflasche à 200 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg | 3 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.400 mg 3 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch = 9 Durchstechflaschen à 200 mg + 9 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.700 mg |
| Cisplatin + Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 3,0 | <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg | 3 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 450 mg |
| | | 3,0 | <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 160 mg | 3 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 160 mg, Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 480 mg |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|--|---|
| Cisplatin + Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | |
| Adjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | <u>21-Tage-Zyklus:</u> 13,0 | 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg | 13 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 26 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.600 mg |
| | | <u>42-Tage-Zyklus:</u> 7,0 | 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg | 7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 28 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.800 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | |
| BSC: Best-Supportive-Care; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; 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 das zbAM und für die direkten Komparatoren der zVT (Cisplatin, Gemcitabin und Pemetrexed) auf dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr der Studie KEYNOTE 671 (4).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in zu allen weiteren Wirkstoffkombinationen der zVT (Vinorelbin, Etoposid, Docetaxel und die dazugehörigen Angaben zu Cisplatin) basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den durch die DGHO-Leitlinie empfohlenen Therapieprotokollen der medikamentösen Tumorthherapie des NSCLC (6).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (7) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (8). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (9).

In Deutschland liegt, wie im Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird von 77,7 Kilogramm (kg) ausgegangen (7). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (8):

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,7700673 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,0494242 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,7700673 \text{ m}^2 + 2,0494242 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,9097458 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cisplatin, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin, Etoposid und Docetaxel erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,91 m²; siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten

Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Für die zVT BSC in der adjuvanten Phase sowie für die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel in der neoadjuvanten Phase kann der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht beziffert werden.

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 nichtmedikamentöse 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) |
| Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Cisplatin | Cisplatin Accord 1 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (10 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 17,53 € | 15,23 € ^b (2,00 € ^c ; 0,30 € ^d) |

| 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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|--|
| | Cisplatin Neocorp 1 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (50 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 € | 41,12 € ^b (2,00 € ^c ; 1,73 € ^d ; 2,88 € ^e) |
| | Cisplatin Accord 1 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf. Lsg., (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 € | 71,49 € ^b (2,00 € ^c ; 3,10 € ^d) |
| Gemcitabin | Gemcitabin Accord 100 mg/ml Pulv. z. Her. e. Inf.-Lsg., (2.000 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 194,23 € | 183,55 € ^b (2,00 € ^c ; 8,68 € ^d) |
| Pemetrexed | Pemetrexed Ribosepharm 25 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (1.000 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 1.134,91 € | 1.079,59 € ^b (2,00 € ^c ; 53,32 € ^d) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Vinorelbin | Vinorelbin axios 10 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (10 mg) 10 Stück: Taxe-VK = 294,01 € | 278,59 € ^b (2,00 € ^c ; 13,42 € ^d) Entspricht 27,86 € pro Stück |
| | Vinorelbin axios 10 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (50 mg) 10 Stück: Taxe-VK = 1.424,56 € | 1.355,49 € ^b (2,00 € ^c ; 67,07 € ^d) Entspricht 135,55 € pro Stück |
| Etoposid | Etoposid Hexal 20 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 46,55 € | 42,88 € ^b (2,00 € ^c ; 1,67 € ^d) |
| | Etoposid Hexal 20 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (200 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 81,90 € | 76,55 € ^b (2,00 € ^c ; 3,35 € ^d) |
| Docetaxel | Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., (160 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 515,78 € | 489,84 € ^b (2,00 € ^c ; 23,94 € ^d) |
| Paclitaxel | Nicht relevant, da Behandlungsmodus und Verbrauch der Kombination mit Cisplatin nicht bezifferbar sind | |
| BSC | Nicht bezifferbar | |
| <p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer 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 e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt.: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. März 2024</p> | | |

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 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 | |
|--|-------------------|--|--|-------------------------|
| Neoadjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin | Pembrolizumab | 22.449,76 € ^{a, b} | 24.368,00 € | |
| | Cisplatin | 450,44 € | | |
| | Gemcitabin | 1.468,40 € | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Pemetrexed | Pembrolizumab | 22.449,76 € ^{a, b} | 27.218,56 € | |
| | Cisplatin | 450,44 € | | |
| | Pemetrexed | 4.318,36 € | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Cisplatin | 450,44 € | 1.918,84 € | |
| | Gemcitabin | 1.468,40 € | | |
| Cisplatin + Pemetrexed | Cisplatin | 450,44 € | 4.768,80 € | |
| | Pemetrexed | 4.318,36 € | | |
| Cisplatin + Vinorelbin | Cisplatin | 552,30 € | 2.513,20 € | |
| | Vinorelbin | 1.960,90 € | | |
| Cisplatin + Etoposid | Cisplatin | 520,32 € ^c | 1.438,92 € ^c | |
| | | 611,70 € ^d | | |
| | Etoposid | 918,60 € ^c | | 1.686,57 € ^d |
| | | 1.074,87 € ^d | | |
| Cisplatin + Docetaxel | Cisplatin | 337,83 € | 1.807,35 € | |
| | Docetaxel | 1.469,52 € | | |
| Cisplatin + Paclitaxel | Nicht bezifferbar | | | |
| Adjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Pembrolizumab | 72.961,72 € ^a | 72.961,72 € ^a | |
| | | 78.574,16 € ^b | 78.574,16 € ^b | |

| 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 |
|---|-------------------|--|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| BSC | Nicht bezifferbar | | |
| a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Kombination Cisplatin + Etoposid Variante 1 d: Kombination Cisplatin + Etoposid Variante 2 BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

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. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient:in und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

zbAM

Neoadjuvante Phase

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin plus Gemcitabin als neoadjuvante Therapie jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 24.368,60 € pro Patient:in.

Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin plus Pemetrexed als neoadjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 27.218,56 € pro Patient:in für die GKV.

Adjuvante Phase

Für die Monotherapie mit Pembrolizumab als adjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 72.961,72 € pro Patient:in bei einem 21-Tage-Zyklus und 78.574,16 € pro Patient:in bei einem 42-Tage-Zyklus für die GKV.

zVT

Neoadjuvante Phase

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin plus Gemcitabin als neoadjuvante Therapie jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 1.918,84 € pro Patient:in.

Für die Therapie mit Cisplatin plus Pemetrexed als neoadjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 4.768,80 € pro Patient:in für die GKV.

Die jährlichen Arzneimittelkosten einer Therapie mit Cisplatin plus Vinorelbin als neoadjuvante Therapie belaufen sich auf 2.513,20 € pro Patient:in.

Für die Therapie mit Cisplatin plus Etoposid als neoadjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 1.438,92 € (Variante 1) oder 1.686,57 € (Variante 2) pro Patient:in für die GKV.

Bei einer Therapie mit Cisplatin plus Docetaxel als neoadjuvante Therapie fallen jährliche Arzneimittelkosten von 1.807,35 € pro Patient:in für die GKV an.

Die jährlichen Arzneimittelkosten einer neoadjuvanten Therapie mit Cisplatin plus Paclitaxel sind nicht bezifferbar, da weder der Fachinformation noch den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie Angaben zu Behandlungsmodus und Verbrauch zu entnehmen sind.

Adjuvante Phase

Die Therapiekosten für die zVT BSC 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 |
|--|--|---|--|---|
| Neoadjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1 | 4,0 ^a oder 2,0 ^b |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 4,0 ^a oder 2,0 ^b |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|--|--|--|---|
| Cisplatin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 4,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 4,0 |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 1 | 4,0 |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10 %igen Mannitollösung | 1 | 4,0 |
| Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 8,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 8,0 |
| Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 4,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 4,0 |
| | | Prämedikation Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen | 6 | 24,0 |
| | | Prämedikation Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich | täglich über 4 Zyklen | 84,0 |
| | | Prämedikation Vitamin B ₁₂ 1.000 µg i.v. | vor dem ersten Zyklus und nach dem dritten Zyklus | 2,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Cisplatin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 3,0 ^c oder 4,0 ^d oder 6,0 ^{e, f} |

| 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 |
|--|--|--|--|---|
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 3,0 ^e oder 4,0 ^d oder 6,0 ^{e, f} |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 1 | 3,0 ^e oder 4,0 ^d oder 6,0 ^{e, f} |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10 %igen Mannitollösung | 1 | 3,0 ^e oder 4,0 ^d oder 6,0 ^{e, f} |
| Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 8,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 8,0 |
| Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 4,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 4,0 |
| | | Prämedikation Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen | 6 | 24,0 |
| | | Prämedikation Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich | täglich über 4 Zyklen | 84,0 |
| | | Prämedikation Vitamin B ₁₂ 1.000 µg i.v. | vor dem ersten Zyklus und nach dem dritten Zyklus | 2,0 |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|--|--|--|---|
| Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 12,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 12,0 |
| Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 9,0 oder 12,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 9,0 oder 12,0 |
| Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1 | 3,0 |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 1 | 3,0 |
| Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht relevant, da Behandlungsmodus und Verbrauch der Kombination mit Cisplatin nicht bezifferbar sind | | |
| Adjuvante Phase | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1 | 13,0 ^a oder 7,0 ^b |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min | 1 | 13,0 ^a oder 7,0 ^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 | | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | |
| a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Docetaxel d: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Pemetrexed e: Cisplatin in Kombination mit Etoposid Variante 1 f: Cisplatin in Kombination mit Etoposid Variante 2 BSC: Best-Supportive-Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; 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 Fachinformationen 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 (wie z. B. die Tumorresektion inkl. Nachsorge zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (5).

Entsprechend der Fachinformationen von Cisplatin, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin, Etoposid und Docetaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (10-15).

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Cisplatin, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin und Docetaxel erfolgt als i.v. Kurzzeitinfusion (5, 10-15).

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen

Cisplatin

Prä- und Posthydratation

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen. Über einen Zeitraum von 2-12 Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion über einen Zeitraum von 6-12 Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter (l) zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine i.v. Infusion von weiteren 2 l über einen Zeitraum von 6-12 Stunden vorgesehen (10, 13). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 2,6-4,0 l isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die i.v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung (375 ml einer 10% igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (10, 13).

Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen wird drei Tage in Folge beginnend mit dem Tag vor der Pemetrexed-Gabe ein Kortikosteroid verabreicht. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (14).

Zur Reduktion der Toxizität müssen Patient:innen täglich orale Gaben von 350-1.000 Mikrogramm (µg) Folsäure erhalten. Die Einnahme beginnt 7 Tage vor der ersten Behandlung mit Pemetrexed und wird über die gesamte Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt. Die Patient:innen müssen ebenfalls 1.000 µg einer intramuskulären Injektion Vitamin B12 in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden (14).

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 € |
| Cisplatin | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 26,91-107,58 € |
| Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10 %igen Mannitollösung | 9,60 € |
| Gemcitabin | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| Pemetrexed | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| Prämedikation Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen | 0,78 € |
| Prämedikation Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich | 0,11 € |
| Prämedikation Vitamin B ₁₂ 1.000 µg i.v. | 0,61 € |
| Vinorelbin | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| Etoposid | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| Docetaxel | |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 8,00 € |
| EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche | |

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 (16).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wird die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (17). Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an (18).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,00 € abrechnungsfähig (16). Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 19,69 € abrechnungsfähig (16).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. März 2024).

Die Kosten zur Prä- und Posthydratation werden anhand einer Packung NATRIUMCHLORID 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (4 x 3.000 ml) berechnet und mit 3,00 €/l beziffert. Die Kosten zur forcierten Diurese mit Mannitol werden anhand einer Packung MANNIT 10 % Serag mit 10 Stück berechnet und mit 9,60 €/Einheit beziffert.

Die Begleitmedikation von Pemetrexed mit Dexamethason 4 mg wird anhand einer Packung DEXAMETHASON-ratiopharm 4 mg Tabletten (100 x 1) berechnet und mit 0,78 € pro Tablette beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Folsäure werden anhand einer Packung FOLICA 400 µg Tabletten (30 x 400 µg) mit 0,11 € pro Tablette abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Vitamin B12 werden anhand des VITAMIN B12 SANUM 1.000 µg/ml (50 x 1.000 µg/ml) mit 0,61 € pro Einheit abgerechnet (Tabelle 3-18).

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 |
|--|--|--|---|
| Neoadjuvante Phase | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 400,00 € ^a |
| | | | 200,00 € ^b |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € ^a |
| | | | 16,00 € ^b |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 35,88 €-71,72 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 38,40 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 800,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 64,00 € |
| | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.802,28 €-1.838,12 €^a | |
| | | 1.586,28 €-1.622,12 €^b | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 400,00 € ^a |
| | | | 200,00 € ^b |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € ^a |
| | | | 16,00 € ^b |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € | | |

| 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 |
|--|---|--|--|
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 35,88 €-71,72 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 38,40 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € |
| | | Prämedikation Dexamethason 4 mg zweimal täglich an 3 Tagen | 18,60 € |
| | | Prämedikation Folsäure 350 bis 1.000 µg täglich | 9,58 € |
| | | Prämedikation Vitamin-B12 1.000 µg i.v. | 1,21 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.399,68 €-1.435,52 €^a 1.183,68 €-1.219,52 €^b |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 35,88 €-71,72 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 38,40 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 800,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 64,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.370,28 €-1.406,12 € |
| Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 35,88 €-71,72 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 38,40 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 400,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 32,00 € |
| | | Prämedikation Dexamethason 4 mg zweimal täglich an 3 Tagen | 18,60 € |
| | | Prämedikation Folsäure 350 bis 1.000 µg täglich | 9,58 € |
| | | Prämedikation | 1,21 € |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|--|--|--|
| | | Vitamin-B12 1.000 µg i.v. | |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 967,68 €-1.003,52 € |
| Cisplatin + Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 300,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 24,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 26,91 €-53,79 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 28,80 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 1.200,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 96,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.675,71 €-1.702,59 € |
| Cisplatin + Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 600,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 48,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 53,82 €-107,58 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 57,60 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 900,00 € ^d -1.200,00 € ^c |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 72,00 € ^d -96,00 € ^c |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.731,42 €^d-2.109,18 €^c |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|--|--|---|
| Cisplatin + Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 300,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 24,00 € |
| | | Hydratation: 0,5-3 l/m ² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung | 26,91 €-53,79 € |
| | | Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 ml/m ² KOF einer 10-%igen Mannitollösung | 28,80 € |
| | | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 300,00 € |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 24,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 703,71 €-730,59 € |
| Cisplatin + Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | |
| Adjuvante Phase | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1.300,00 € ^a |
| | | | 700,00 € ^b |
| | | Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) | 104,00 € ^a |
| | | | 56,00 € ^b |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | 1.404,00 €-1.404,00 €^a |
| | 756,00 €-756,00 €^b | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | |
| a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | | | |
| b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus | | | |

| 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 |
|--|---|---|---|
| c: Cisplatin in Kombination mit Etoposid Variante 1 d: Cisplatin in Kombination mit Etoposid Variante 2 BSC: Best-Supportive-Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; 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 bzw. für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung wurden für jedes einzelne Arzneimittel eines Therapieregimes angerechnet.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Gabe der einzelnen Arzneimittel eines Therapieregimes am gleichen Tag nur einmal angerechnet, die jeweiligen Infusionsdauern dabei jedoch addiert und die kombinierte Infusionszeit 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 |
|--|--|--|---|--|--|
| Neoadjuvante Phase | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 24.368,60 € ^{a, b} | 202,28 €-238,12 € ^a | 1.600,00 € ^a | 26.170,88 €-26.206,72 € ^a |
| | | 24.368,60 € ^{a, b} | 186,28€-222,12 € ^b | 1.400,00 € ^b | 25.954,88 €-25.990,72 € ^b |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 27.218,56 € ^{a, b} | 199,68 €-235,52 € ^a | 1.200,00 € ^a | 28.618,24 €-28.654,08 € ^a |
| | | 27.218,56 € ^{a, b} | 183,68 €-219,52 € ^b | 1.000,00 € ^b | 28.402,24 €-28.438,08 € ^b |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Cisplatin + Gemcitabin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 1.918,84 € | 170,28 €-206,12 € | 1.200,00 € | 3.289,12 €-3.324,96 € |
| Cisplatin + Pemetrexed | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 4.768,80 € | 167,68 €-203,52 € | 800,00 € | 5.736,48 €-5.772,32 € |
| Cisplatin + Vinorelbin | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 2.513,20 € | 175,71 €-202,59 € | 1.500,00 € | 4.188,91 €-4.215,79 € |
| Cisplatin + Etoposid | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 1.438,92 €-1.686,57 € | 231,42 €-309,18 € | 1.500,00 €-1.800,00 € | 3.170,34 €-3.795,75 € |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 € | Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|---|
| Cisplatin + Docetaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 1.807,35 € | 103,71 €-130,59 € | 600,00 € | 2.511,06 €-2.537,94 € |
| Cisplatin + Paclitaxel | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | | |
| Adjuvante Phase | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA®) | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | 72.961,72 € ^a | 104,00 € ^a | 1.300,00 € ^a | 74.365,72 € ^a |
| | | 78.574,16 € ^b | 56,00 € ^b | 700,00 € ^b | 79.330,16 € ^b |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| BSC | Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko | Nicht bezifferbar | | | |
| <p>a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus</p> <p>b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus</p> <p>Quelle: (19)</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> | | | | | |

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 in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (5).

Mit Pembrolizumab steht erstmals eine immunonkologische Behandlungsoption mit einem PD-1-Antikörper zur perioperativen Behandlung des NSCLC zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 436-506 Patient:innen geschätzt, die für die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie infrage kommen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen in der Versorgungsrealität nicht alle diese Patient:innen mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Ein multimodaler Ansatz mit perioperativer bzw. neoadjuvanter Therapie für primär als operabel eingestufte Patient:innen spielte innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes noch bis vor kurzer Zeit keine relevante Rolle im Versorgungsalltag, rückt aber gegenwärtig verstärkt in den Fokus klinischer Untersuchungen. Dadurch, dass vermehrt auch zielgerichtete Therapien auf ihren Einsatz in der Neoadjuvanz und/oder im perioperativen Setting hin getestet werden, besteht die Hoffnung, dass sich die Therapieaussichten langfristig auch für diese Patient:innen entscheidend verbessern werden. In den für Deutschland relevanten Behandlungsleitlinien spiegeln sich diese Entwicklungen aktuell allerdings noch nicht im Sinne konkreter Therapieempfehlungen zur perioperativen Therapie wider. Lange Zeit wurde in den Leitlinien die neoadjuvante Therapie als präoperative Chemotherapie als Standard empfohlen (20) und im Versorgungskontext, verglichen zur Adjuvanz, bislang weniger häufig angewendet. Zahlen aus dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III 2023 des CRISP-Registers zeigen, dass sich diese Empfehlungslage auch in der aktuellen

Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegelt (siehe Abschnitt 3.2.4). Das Therapieumfeld befindet sich aktuell im Wandel. Neben den etablierten und weiterhin versorgungsrelevanten Chemotherapien steht nun auch aufgrund jüngster Zulassungen die Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie den Patient:innen als neoadjuvante Therapie zur Verfügung. Daher hat jetzt die aktuelle S3-Leitlinie neben den etablierten präoperativen Chemotherapien auch die Immunchemotherapie (bei einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$) mit aufgenommen (1). Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich nicht allein um eine neoadjuvante, sondern um eine perioperative Behandlungssituation. Damit haben die Ärzt:innen nun erstmals die Möglichkeit einer Fortführung der Immuntherapie nach Resektion in der adjuvanten Phase. Es wird davon ausgegangen, dass daher auch eine perioperative Therapie künftig zunehmend eine zahlenmäßig relevante Rolle in der Versorgungsrealität spielen wird.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab sowohl für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC (= perioperative Therapie; vorliegendes Anwendungsgebiet) als auch für die rein adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und adjuvanter platin-basierter Chemotherapie (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.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, liegt angesichts der aktuellen Empfehlungslage mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Überschätzung der für die Patient:innen in der Zielpopulation abgeleiteten Spanne vor, da die für die Ermittlung zugrunde gelegten Zahlen des CRISP-Registers für den Anteil aller Patient:innen stehen, die vor der Resektion eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Wie hoch innerhalb dieser Zahl der Anteil derer ist, die nach der Resektion auch eine adjuvante Therapie erhalten, wird vom Register nicht separat ausgewiesen. Außerdem konnten Patient:innen im Stadium III mit Nodalstatus 3 mangels verfügbarer epidemiologischer Quellen bei der Einschränkung der Zahlen auf vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Stadien nicht herausgerechnet werden, was zu einer zusätzlichen Überschätzung der Zahlen führt (vgl. Abschnitt 3.2.4). Wenngleich anzunehmen ist, dass für einige Patient:innen die ausschließlich adjuvante Therapie weiterhin die Therapie der Wahl bleiben wird, besteht dennoch die Aussicht, dass sich der Schwerpunkt künftig stadienübergreifend weg von der rein adjuvanten und stärker hin zur perioperativen Therapie bewegen wird (siehe die oben genannten Szenarien). Somit ist zu erwarten, dass der Grad der erstgenannten Überschätzung künftig zumindest in Teilen allmählich abnehmen wird.

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 lässt, 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 671 brachen 25,8 % der Patient:innen im Interventionsarm die Therapie mit Pembrolizumab aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die perioperative Behandlung des NSCLC nun erstmals eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, 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 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 perioperativen Behandlungssituation des NSCLC behandelt werden (siehe dazu auch die Ausführungen zum Versorgungskontext).

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 Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zbAM dienten die Angaben aus der Fachinformation von Pembrolizumab (5) sowie die Angaben aus dem Protokoll der Studie KEYNOTE 671 (4). Für den Behandlungsmodus der neoadjuvanten Behandlungssituation bei der zVT wurde auf die Therapieprotokolle der medikamentösen Tumortherapie des NSCLC der DGHO-Leitlinie mit Stand April 2023 zurückgegriffen (6). Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen (10-15, 21).

Die Kosten des zbAM und der zVT wurden der Lauer-Steuer (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 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (Stand: 1. Quartal 2024) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (16, 17). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-

Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (7)). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (8).

Angaben zum Versorgungskontext stützen sich auf aktuelle nationale und internationale Behandlungsleitlinien (1-3, 20, 22).

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. 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]
2. Cancer Council Australia, Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Clinical Guidelines. 2020. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer. [Zugriff am: 20.07.2023]
3. 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]
4. Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway NJ, USA (MSD). Protokoll KEYNOTE-671: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Stand: November 2022.
5. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2024.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthherapie, Stand: April 2023. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2023/onkopedia-lungenkarzinom-therapieplaene-aktualisiert>. [Zugriff am: 20.03.2024]

7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Endergebnisse des Mikrozensus 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 20.03.2024]
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5:303-11.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04. 2012.
10. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
11. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2023.
12. Hexal AG. Fachinformation Etoposid HEXAL, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml. Stand: Mai 2023.
13. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp[®] 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2023.
14. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Pemetrexed Ribosepharm 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
15. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2023.
16. 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]
17. 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/rahmenvertrag/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 18.03.2024]
18. 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.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2024.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 25.01.2024]
21. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2023.
22. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. Journal of

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.
2022;40(12):1356-84.

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 in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko 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.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie mit 4 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA als Monotherapie mit 13 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

Zulassungsstudie KEYNOTE 671

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo wurde bis zum Abschluss der Behandlung (17 Zyklen), bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschloss, bis zum Auftreten eines Rezidivs in der adjuvanten Phase, bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei denjenigen, die nicht operiert wurden oder eine unvollständige Resektion hatten und in die adjuvante Phase eintraten, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn, in Woche 7 und Woche 13 der neoadjuvanten Phase sowie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der adjuvanten Phase. Nach Beginn der adjuvanten Phase wurde die Bewertung des Tumorstatus alle 16 Wochen bis zum Ende des dritten Jahres und danach alle 6 Monate durchgeführt.

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 671

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, 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 Dossiers 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 |
| | Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich. | Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204) |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|--|--|--|
| Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <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 |

| Immunvermittelte Nebenwirkungen | Schweregrad | Modifikation der Behandlung |
|---|---|---|
| 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 |
| 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 |
| <p>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.</p> <p>* 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.</p> <p>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</p> | | |

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/0134 (Anhang II). 2024.
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 März 2024 sind keine ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zwingend erforderlich sind (1).

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.