

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

*Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden
Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit
PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und
einem Fortschreiten der Krebserkrankung während
oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
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.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	96
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	114
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	153
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	181
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	190
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	192
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	193
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	196
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	196
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	199
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	200
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	205
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	219
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	231
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Aktuelle Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren gemäß ICD-10-Klassifikation	20
Tabelle 3-2: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren	24
Tabelle 3-3: Diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Kopf-Hals-Tumoren	25
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx.	27
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx samt anatomischen Unterbezirken.....	27
Tabelle 3-6: Wichtigste Änderungen der T- und N-Klassifikation in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation	30
Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland	38
Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland	40
Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland, 2005-2014.....	42
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C31) für Deutschland für das Jahr 2017, 2018 und die kommenden fünf Jahre	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region	46
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region.....	47
Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	49
Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der Patienten mit erstmaliger Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region .	51
Tabelle 3-16: Prozentualer Anteil der Patienten mit Progress nach erstmaliger Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	52
Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %)	53
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der GKV	54
Tabelle 3-19: Ableitung der Zielpopulation.....	54
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	115
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab pro Patient	118
Tabelle 3-26: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat pro Patient.....	120
Tabelle 3-27: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient.....	122
Tabelle 3-28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient	123
Tabelle 3-29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient	125
Tabelle 3-30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient	126
Tabelle 3-31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil	128
Tabelle 3-32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	129
Tabelle 3-33: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.....	131
Tabelle 3-34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und 5-Fluorouracil	132
Tabelle 3-35: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Cisplatin	133
Tabelle 3-36: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie...	135
Tabelle 3-37: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie.	136
Tabelle 3-38: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von Strahlentherapie....	137
Tabelle 3-39: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	139
Tabelle 3-40: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	140
Tabelle 3-41: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von Chemoradiotherapie	141
Tabelle 3-42: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil	143

Tabelle 3-43: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	144
Tabelle 3-44: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin und 5-Fluorouracil	146
Tabelle 3-45: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und 5-Fluorouracil	147
Tabelle 3-46: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Carboplatin.....	148
Tabelle 3-47: Relevante EBM-Ziffern zur Abrechnung strahlentherapeutischer Behandlungen.....	151
Tabelle 3-48: Kosten der Strahlentherapie pro Behandlung bei konventioneller Fraktionierung, Hypofraktionierung und Hyperfraktionierung	152
Tabelle 3-49: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab pro Patient	153
Tabelle 3-50: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	154
Tabelle 3-51: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	170
Tabelle 3-52: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	174
Tabelle 3-53: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	182
Tabelle 3-54: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	203
Tabelle 3-55: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	206
Tabelle 3-56: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	219

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren	19
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland für das Jahr 2014	41
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D-CTR	3D Conformational Radiation Therapy (3D-Hochvoltstrahlentherapie)
Abs.	Absatz
abzgl.	Abzüglich
ADA	Anti-Drug-Antikörper
allo-HSZT	Allogenen hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
B. I. D.	Bis in die (zweimal täglich)
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
d. h.	Das heißt
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DOI	Depth of Invasion (Invasionstiefe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ENE	Extranodal Extension (Extrakapsulläre Ausbreitung)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G1-L1-W1	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre • W1: langfristiger Wanderungssaldo 100.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HPV	Humane Papillomviren
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemisch
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
M	Metastasis (Metastase)
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Bedeutung
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n. a.	Nicht anwendbar
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
p	Pathologisch
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
PIP	Pediatric Investigation Plan (pädiatrischen Prüfplan)
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TPC	Treatment of Physician`s Choice (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes)
TPS	Tumor Proportion Score
u. a.	Unter anderem
UC	Urothelial Cancer (Urothelkarzinom)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit Normal (Oberer Normwert)
VOD	Lebervenenverschlusskrankheit

Abkürzung	Bedeutung
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1) (1, 2). Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %), deren Erkrankung rezidivierend oder metastasierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist und sich die Patienten im palliativen Setting befinden. Gemäß Fachinformation besteht für Pembrolizumab eine Einschränkung auf Plattenepithelkarzinome sowie Tumoren mit einer PD-L1-Expression TPS \geq 50 %; Patienten mit abweichender Histologie bzw. Tumoren mit einer PD-L1-Expression TPS $<$ 50 % fallen nicht unter das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA Beratung

Am 12. September 2014 fand ein G-BA Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-055) zur zVT für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 10. November 2014 festgehalten (3).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

„Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und/oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.“

Zudem erläutert der G-BA wie folgt:

„Die individuelle Auswahl der Therapie hat vor der Randomisierung zu erfolgen.

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithel-Karzinom der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist“ (3).

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von „Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“ zu „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)“ (1, 2). Aus Sicht von MSD haben die Änderungen keinen Einfluss auf die vom G-BA vergebene zVT:

- Anwendung nur bei PD-L1 exprimierenden Tumoren mit einem TPS \geq 50 %
- Die Formulierung „nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie“ wurde ersetzt durch „und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“.
- Der Zusatz „oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“ entfällt.

Die Einschränkung der Anwendung auf PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem TPS \geq 50 % hat keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT: PD-L1 ist ein neuer prädiktiver Biomarker für Kopf-Hals-Tumore (siehe auch „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ in Abschnitt 3.2.1), der derzeit noch nicht in den Therapieempfehlungen berücksichtigt wird. Pembrolizumab ist die erste Substanz bei Kopf-Hals-Tumoren, die an eine Biomarkertestung auf PD-L1-Expression geknüpft ist.

Die Umformulierung „und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“ sowie der Wegfall des Zusatzes „oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“ haben ebenfalls keinen Einfluss auf die Wahl der zVT.

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei dem unter Kodierung A untersuchten Patientenkollektiv der erwachsenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %), deren Erkrankung rezidivierend oder metastasierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet, handelt es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen. In der Erstlinientherapie von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ist eine palliative Platin-basierte Chemotherapie für die meisten Patienten Standard (4, 5). Für die Wahl der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren im Allgemeinen ist entscheidend, ob der Patient platinrefraktär ist bzw. ob ein frühes Rezidiv nach einer Platin-basierten Therapie vorliegt, abhängig hiervon wird der Patient mit Platin re-therapiert. Für die Zweitlinienbehandlung liegt keine eindeutige Standardtherapie vor (4, 5). Eine Empfehlung zur regelhaften Anwendung von nicht-medikamentösen Therapien im palliativen Setting kann der deutschen S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (4) und der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) „Squamous cell carcinoma of the head and neck“ (5) nicht entnommen werden; in gesonderten Fällen kann eine Operation oder Strahlentherapie mit palliativer Intention in Erwägung gezogen werden (4, 5). Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet sind u. a. Methotrexat (Monotherapie), Nivolumab (Monotherapie), sowie Cisplatin oder Carboplatin, die beide als Monotherapie oder Kombinationstherapie gegeben werden können (siehe auch Modul 2).

Gemäß S3-Leitlinie sollte eine exzessive Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie vermieden werden (4). Bei Patienten, bei denen erwartet wird, dass eine Kombinationschemotherapie nicht vertragen wird, sollte gemäß ESMO-Leitlinie eine Monochemotherapie erfolgen (5). Als Monotherapie zugelassen sind in Deutschland die Chemotherapeutika Carboplatin, Cisplatin, sowie Methotrexat und Nivolumab (6-9).

Für Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Therapie kommt eine Re-Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie bei den meisten Patienten nicht in Betracht: Dies spiegeln die Daten einer vom Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) durchgeführten Delphi-Befragung zur Zweitlinientherapie von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wider, bei der lediglich 1 % bzw. 2 % der Patienten Cisplatin oder Carboplatin als Monotherapie erhielten und 4 % der Patienten Cetuximab kombiniert mit einer Platin-basierten Chemotherapie; 12 % der Patienten erhielten eine andere Kombinationstherapie, die Platin enthalten kann oder nicht. Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 7 %-19 % an Patienten, die erneut mit Platin

therapiert wurden (10). Eine kürzlich vom wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) durchgeführte Kassensatz-Analyse (Kalenderjahre 2014-2016) von Patienten mit bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle, des Pharynx, der Nase oder des Larynx (ICD-10 C01-C06, C09-C10, C12-C14, C30-C32) zeigt ähnliche Ergebnisse: von 167 Patienten erhielten in der Zweitlinie insgesamt nur 28,1 % der Patienten eine Platin-basierte Therapie (Cisplatin 8,4 %; Carboplatin 4,8 %; Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil 0,6 %; Cetuximab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie 14,4 %) (11). Sowohl die Delphi-Befragung als auch die Kassensatz-Analyse zeigen, dass die Mehrheit der Patienten in Deutschland nicht mit Platin re-therapiert werden.

In Deutschland sind Methotrexat und Nivolumab die einzigen beiden Platin-freien Therapieoptionen, die für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Therapie zugelassen sind (8, 9); wobei es sich bei Nivolumab um eine noch recht neue Behandlungsoption handelt, deren therapeutischer Stellenwert für das vorliegende Anwendungsgebiet noch unklar ist. Entsprechend wurde Nivolumab bisher noch nicht in die deutsche S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ aufgenommen (4). Der Termin für die Fertigstellung der überarbeiteten S3-Leitlinie zu „Mundhöhlenkarzinom“ ist derzeit noch nicht bekannt (12); für das Larynxkarzinom ist eine neue S3-Leitlinie für Ende Juni 2019 geplant (13).

Aufgrund der limitierten Anzahl an Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Therapie hat sich bislang noch kein Therapiestandard etabliert und es werden darüber hinaus einige Medikamente im Off-Label Use angewandt, so wie z. B. der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) zielgerichtete Antikörper Cetuximab in der Monotherapie. Gemäß Herrn Prof. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie [DGHO]) wird Cetuximab neben Methotrexat in Deutschland regelhaft als Monotherapie eingesetzt und in dieser Situation von den Kassen erstattet; ebenso wird in Deutschland das Taxan Docetaxel als Monotherapie eingesetzt (14). Die vom IGES durchgeführten Delphi-Befragung zur Zweitlinientherapie von rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region ergab, dass ca. 8 % der Patienten in Deutschland Cetuximab und 25 % Docetaxel als Monotherapie erhalten (10); Methotrexat erhalten im Vergleich ca. 13 % der Patienten (10). Die vom WIG2 durchgeführte Kassensatz-Analyse von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C01-C06, C09-C10, C12-C14, C30-C32) in der Zweitlinie belegt, dass Cetuximab und Docetaxel in Deutschland Off-Label als Monotherapie eingesetzt werden: so wurden 13,8 % von den 167 Patienten mit Cetuximab und 4,2 % der Patienten mit Docetaxel behandelt (11). Zudem erwähnt die Leitlinie der ESMO für die Monotherapie mit Cetuximab ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit einer vergleichbaren Wirksamkeit zu der Monotherapie mit Methotrexat (5).

Entscheidend bei der Wahl der richtigen Therapie ist, dass der (Prüf-)Arzt sich jeweils auf Basis der individuellen Situation jedes einzelnen Patienten für eine bestimmte Therapieoption

entscheidet, deren Zulassungsstatus dabei zum Wohle der Patienten in den Hintergrund rückt. Im Rahmen einer klinischen Studie ist es möglich die jeweilige medizinische Rationale für einen Off-Label Use anhand einer Befragung („Treatment of Physician`s Choice“, TPC) des behandelnden Arztes zu erheben. Die in der hier bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 genannten Gründe für die Therapierationale verdeutlichen, dass die Entscheidung des Prüfarztes für oder gegen eine Therapie jeweils auf Basis der individuellen Situation des Patienten (z. B. Bedenken hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Profiles, der Effektivität oder des Sicherheitsprofils) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde und nicht nach Zulassungsstatus (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4A).

MSD folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als zVT. MSD berücksichtigt in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich zu Methotrexat auch Docetaxel und Cetuximab als zVT, wenn der TPC-Survey für diese beiden Therapieoptionen eine plausible medizinische Rationale für deren Off-Label Use ergeben hat. Aus Sicht von MSD repräsentiert Methotrexat sowie die auf individueller Basis begründeten Off-Label Therapieoptionen Cetuximab und Docetaxel, die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch (3), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de), sowie auf Therapieempfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien (4, 5). Des Weiteren wurden Daten einer Delphi-Befragung (10) sowie einer Kassensatz-Analyse (11) herangezogen. Die relevanten Leitlinien wurden mittels einer orientierenden Recherche auf den Internetseiten von einschlägigen Fachgesellschaften identifiziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-055 Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. Stand: 10. November. 2014.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Version 2.0. 2012. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
5. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
6. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
7. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
8. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: März. 2018.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KG&A. Modul 3G: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie bei Erwachsenen. Stand: 24. Mai 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1947/2017-05-24_Modul3G_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 23.07.2017]
11. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Kassensatz-Analyse von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Jahre 2014 bis 2016. 2018.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinien-Detailansicht: Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie. 2018. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/11/007-1000L.html>. [Zugriff am: 23.07.2018]
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinien-Detailansicht: Angemeldetes Leitlinienvorhaben

- "Larynxkarzinom: DiagnostikTherapie und Nachsorge". 2018. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/017-076OL.html>. [Zugriff am: 20.09.2018]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Nivolumab. 9. Oktober 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-294/2017_10_09_Wortprotokoll_Nivolumab_D-291.pdf. [Zugriff am: 27.11.2017]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen der Kopf-Hals-Tumoren

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

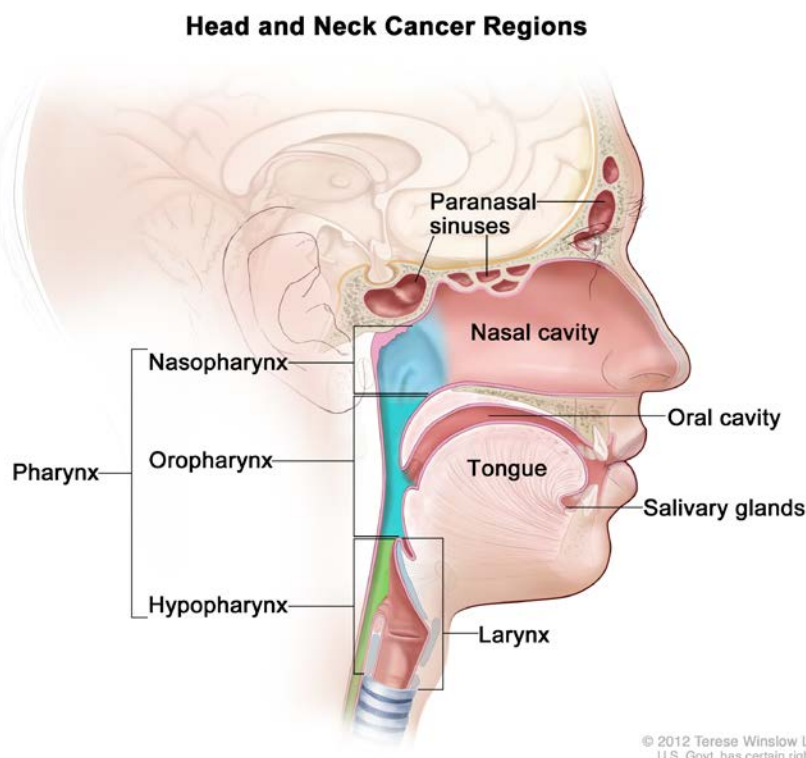


Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren

Quelle: (2)

Die Erkrankung umfasst daher verschiedene Kodierungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), die der Tabelle 3-1 entnommen werden können.

Tabelle 3-1: Aktuelle Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren gemäß ICD-10-Klassifikation

ICD-10-Code	Bezeichnung – „Bösartige Neubildung...“
<i>Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx</i>	
C00	der Lippe
C01	des Zungengrundes
C02	sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
C03	des Zahnfleisches
C04	des Mundbodens
C05	des Gaumens
C06	sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
C07	der Parotis
C08	sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
C09	der Tonsille
C10	des Oropharynx
C11	des Nasopharynx
C12	des Recessus piriformis
C13	des Hypopharynx
C14	sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx
<i>Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe</i>	
C30	der Nasenhöhle und des Mittelohres
C31	der Nasennebenhöhlen
C32	des Larynx
ICD: International Classification of Diseases	

Den größten Anteil der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C32) machen der Pharynx (48,5 %) und maligne Neubildungen der Mundhöhle aus (29,5 %), gefolgt von Larynx (22,0 %) (3). Maligne Neubildungen des Pharynx beschränken sich in Europa und der westlichen Welt größtenteils auf den untersten Teil des Rachens (Hypopharynx) und den Mundrachen (Oropharynx) (siehe Abbildung 1). Maligne Neubildungen des Nasenrachens (Nasopharynx) treten in Zentraleuropa und Nordamerika sporadisch mit einer Inzidenz von 0,5-2 pro 100.000 Erwachsene auf und entsprechen 0,2 % aller Tumorerkrankungen (4, 5). In einigen geografischen Regionen wie Asien, vor allem Südchina, und Teilen Nordafrikas ist das Nasopharynxkarzinom hingegen mit einer Inzidenz von 25-30 pro 100.000 Erwachsenen endemisch und größtenteils auf eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV)

zurückzuführen (4, 5). In Deutschland machen Tumoren des Nasopharynx 2,4 % der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C32) aus (3). Weitere in Europa äußerst seltene Tumoren betreffen die Nasenhöhle bzw. die Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30, C31). Sie stellen nur 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6). Auch Tumoren des Mittelohrs gelten in Deutschland als selten. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 900 Tumorneuerkrankungen der Nase, des Mittelohrs und der Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31) registriert (7). Das Robert Koch Institut (RKI) zählt diese Entitäten zu den seltenen Lokalisationen (7).

Aufgrund der Heterogenität der unter dem Begriff „Kopf-Hals-Tumor“ zusammengefassten Erkrankungen ist die Anzahl an Therapiemodalitäten hoch und die Behandlung generell komplex. Für die Wahl der Therapie spielen neben der Tumorlokalisierung auch die Tumorhistologie und das Tumorstadium eine wichtige Rolle (8, 9).

Ursache/Ätiologie/Pathogenese

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (10). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (11). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumoren besitzen z. B. die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen, so auch das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (12). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (12-14). Weitere Ausführungen dazu sind im Abschnitt „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ zu finden

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region jeglicher Lokalisation sind Tabakkonsum und Alkoholenuss (besonders in Kombination) bekannt (7, 15). Eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), vor allem mit einem der Hochrisikotypen wie HPV16, begünstigt vorwiegend die Entstehung von Tumoren des Zungengrundes, des Oropharynx und der Tonsillen (1, 7, 15, 16). Weitere mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Karzinomen der Mundhöhle sind eine einseitige, vitaminarme Ernährung mit hohem Fleischkonsum, unzureichende Mundhygiene, mechanische Irritationen (z. B. durch schlecht sitzenden Zahnersatz), Diabetes vom Typ 2 und ausgeprägte Immunschwächen (7). Für Karzinome der Lippe zählt neben Tabakkonsum eine starke Sonneneinstrahlung als zusätzlicher Risikofaktor (7, 15). Für Tumoren des Nasopharynx gilt eine Infektion mit dem EBV und/oder eine beruflich bedingte Exposition mit Chemikalien und Holzstäuben als Risiko (7, 15). Larynxkarzinome können zusätzlich durch eine beruflich bedingte Exposition gegenüber Asbest, Nickel, Chromaten, Arsen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen entstehen, und es gibt Hinweise darauf, dass auch Infektionen mit *Helicobacter pylori* von Bedeutung sein könnten (7).

Histologische Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren

Histopathologisch werden bei Kopf-Hals-Tumoren die folgenden Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Schleimhautmelanome, Lymphome und Sarkome (17, 18). Bei Plattenepithelkarzinomen handelt es sich um maligne Neubildungen von Organen, die mit einer plattenepithelialen Schicht ausgekleidet sind (19). Plattenepithelkarzinome machen in Deutschland einen Anteil von etwa 88,4 % aller Kopf-Hals-Tumoren aus (20-22). Je nach anatomischer Region variiert der prozentuale Anteil an Plattenepithelkarzinomen: Im Bereich der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) sind 90 % aller Kopf-Hals-Tumoren Plattenepithelkarzinome, bei malignen Neubildungen des Larynx (ICD-10 C32) nahezu 100 % (7). Auch bei malignen Neubildungen von Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31) sind Plattenepithelkarzinome der häufigste histologische Subtyp.

Zwar sind etwa 90 % der in Deutschland selten vertretenen Kopf-Hals-Tumore des Nasopharynx (ICD-10 C11) Plattenepithelkarzinome (4), jedoch werden diese Tumore meist als eigene Entität betrachtet: Sie unterscheiden sich von anderen Kopf-Hals-Tumoren in ihrer Epidemiologie, ihren Eigenschaften, ihrer Histopathologie und ihrer Behandlungsstrategie sowie dem Ansprechen auf die Therapie (23-25). So gibt auch die ESMO für Karzinome des Nasopharynx und für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region getrennte Therapieempfehlungen aus (9, 26).

Bei Adenokarzinomen handelt es sich um maligne Neubildungen der Epithelien von Drüsengewebe. Sie machen etwas mehr als 5 % aller Kopf-Hals-Tumoren aus (7, 18). Zu diesen zählen maligne Neubildungen der Speicheldrüse (ICD-10 C07) und der Ohrspeicheldrüse (Parotis; ICD-10 C08) (27, 28). Bei den übrigen Kopf-Hals-Tumoren handelt es sich um Schleimhautmelanome, Lymphome und Sarkome.

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose der Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren stellen weltweit die sechsthäufigste Krebserkrankung dar und machten in Deutschland im Jahr 2014 knapp 3,6 % aller Tumorerkrankungen aus (7, 29). Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland insgesamt 17.270 Patienten an Kopf-Hals-Tumoren. Davon entfielen 12.683 auf Männer und 4.587 auf Frauen (30). Den größten Anteil machten bei beiden Geschlechtern Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) mit 74,5 % aus (72,1 % bei Männern und 81,0 % bei Frauen), gefolgt von Tumoren des Larynx (ICD-10 C32) mit 20,3 % (23,5 % bei Männern und 11,4 % bei Frauen). Die restlichen Tumoren verteilen sich auf Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30-C31) (7).

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

Für das Jahr 2018 wird die Anzahl an Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C32) insgesamt auf 17.955 geschätzt, hiervon 12.851 Männer und

5.104 Frauen (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten für die Gesamtheit der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sind bei Männern langfristig auf höherem Niveau stabil geblieben bzw. leicht rückläufig, während sie bei Frauen langfristig angestiegen sind. Grund hierfür könnte ein Anstieg im Tabak- und Alkoholkonsum sein (15). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (Jahr 2013) der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C32) beträgt im Allgemeinen bei Männern 51 % und bei Frauen 61 % (15). Die besten relativen 5-Jahres-Überlebensraten zeigen Patienten mit bösartigen Neubildungen der Lippe (89 %) und der Parotis (73 %). Bei den restlichen Kopf-Hals-Tumoren liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 29 % (Hypopharynx) und 66 % (Larynx, Nasenhöhle und Mittelohr) (31).

Eine günstige Prognose besteht für Patienten deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird (Stadium I-II): Fünf Jahre nach erfolgter Behandlung leben 60 %-90 % dieses Patientenkollektivs frei von Tumoren (32). Die Entstehung eines Rezidivs oder weiterer Primärtumoren bleibt jedoch ein bestehendes Risiko (17).

Die Mehrheit der Patienten wird jedoch in einem fortgeschrittenem Stadium erstmals diagnostiziert (Stadium III-IVC) (29). Die Prognose der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium ist ungünstig: In der Fachliteratur wird berichtet, dass nach erfolgter Behandlung ungefähr 50 %-60 % dieser Patienten ein lokoregionäres Rezidiv entwickeln; in knapp 20 %-30 % bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung (29, 33, 34). Die Prognose für Patienten, die sich im rezidivierenden oder metastasierenden Setting befinden ist äußerst schlecht. Zudem gestaltet sich die Therapie dieser Patienten oftmals als schwierig, bedingt durch den Lebensstil und die Krankheitsgeschichte dieser Patienten. Durch starken Tabak- und/oder Alkoholkonsum weisen viele Patienten kardiovaskuläre oder pulmonale Komorbiditäten auf. Auch können krankheitsbedingte Komplikationen wie Infektionen, Hyperkalzämie, Schmerzen oder Blutungen auftreten (29). Die mediane Überlebenszeit bei rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region beträgt sechs bis neun Monate (34, 35).

Darüber hinaus besteht ein Unterschied in der Prognose HPV- und nicht-HPV-bedingter Kopf-Hals-Tumoren. Für HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumoren ist generell eine günstigere Prognose beschrieben (1). Zu den Kopf-Hals-Tumoren, die durch eine HPV-Infektion bedingt sind, gehören vorwiegend Tumoren des Zungengrunds (ICD-10 C01), der Tonsillen (ICD-10 C09) und des Oropharynx (ICD-10 C10) (1, 16). Eine HPV-Infektion beeinflusst jedoch nicht die Wahl der Krebstherapie (36).

Klinische Symptome bei Kopf-Hals-Tumoren

Während der Frühstadien verläuft das Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region oftmals symptomlos, was zu einer Verzögerung der Diagnose und auch Behandlung führt. Dazu beitragen kann auch eine anfängliche Fehlinterpretation des Befundes, z. B. als Druckstelle oder Bissverletzung (8). Speziell Veränderungen der Mundschleimhaut werden von Patienten oft nicht wahrgenommen oder nicht als bedrohlich interpretiert (8). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf treten meistens anfänglich über

längere Zeiträume andauernde Symptome auf, die z. B. Kau- und Schluckbeschwerden, Veränderungen der Stimme oder Kopfschmerzen und Fatigue umfassen (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren

Schleimhautveränderungen	Beschwerden im Mund- und Halsbereich	Sonstige Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Wunde Stellen mit eventuellen Blutungen über einen Zeitraum > 2 Wochen • Weiß-rötliche Schleimhautveränderungen, die sich härter anfühlen als die übrige Schleimhaut (Leukoplakie) • Taubheitsgefühl der Haut oder Schleimhaut über einen Zeitraum > 2 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Heiserkeit über einen Zeitraum > 6 Wochen • Räusperzwang und/oder Veränderung der Stimme • Schluck- und/oder Kaubeschwerden • Fremdkörpergefühl im Bereich des Mundbodens, der Zunge oder des Halses • Kieferschwellungen (Zahnprothese passt nicht mehr oder fühlt sich unangenehm an) • Unklare Zahnlockerung, die nicht mit einer Parodontalerkrankung assoziiert ist und ggf. Zahnverlust • Andauernde Halsschmerzen, eventuell ausstrahlend in Ohren oder Kopf • Lymphknotenschwellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten beim Atmen, behinderte (zum Teil einseitige) Nasenatmung in Verbindung mit Nasenbluten • Häufige Kopfschmerzen, Ohrenscherzen oder Ohrgeräusche, schlechtes Hören • Länger bestehender Mundgeruch • Fatigue • Leistungsabfall • Appetitlosigkeit • Gewichtsabnahme
Quellen: (8, 37)		

Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Kopf-Hals-Tumors wird dieser zunächst mittels klinischer und/oder bildgebender Verfahren bestätigt. In Abhängigkeit der Lokalisation, Stadium und Ausbreitung des Tumors können unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kommen. Spiegeluntersuchungen oder eine Endoskopie gehören zur klinischen Primärdiagnostik von Tumoren der Mundhöhle. Darüber hinaus können bildgebende Maßnahmen eingesetzt werden, wie z. B. Ultraschalldiagnostik, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), Röntgen-Thorax oder CT-Thorax. Weiterhin kann bei besonderer Indikationsstellung die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 3-3) (8).

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

Verfahren	Beschreibung
Allgemeine und klinische Untersuchung	
Anamnese und physikalische Untersuchung	Aktuelle Beschwerden, Krankheitsgeschichte und Risikofaktoren der Patienten werden erfasst. Es findet eine Begutachtung einsehbarer Bereiche von Mund und Rachen, sowie Nasenhöhle, Ohren, tiefere Rachenbereiche und Kehlkopf unter Zuhilfenahme eines Spiegels statt.
Endoskopie gepaart mit Biopsie	Die Spiegelung der oberen Speise- und Atemwege unter Narkose dient der Sichtung des Tumors. Eine Gewebeprobe kann zur Untersuchung im Labor entnommen werden.
Bildgebende Verfahren	
Sonografie	Sollte sich der Tumor bereits über seinen eigentlichen Entstehungsort hinaus ausgebreitet haben, lassen sich mittels der Sonografie vergrößerte Lymphknoten erkennen. Aus verdächtigen Lymphknoten können Zellen mit einer dünnen Nadel (Feinnadelpunktion) entnommen und untersucht werden.
CT	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden. Die CT ermöglicht eine Aussage über einen möglichen Befall benachbarter Knochenstrukturen. Ein Thorax-CT kann ggf. zur Identifikation von Metastasen der Lunge hinzugezogen werden.
MRT	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden. Es handelt sich um das bevorzugte bildgebende Verfahren für alle Kopf-Hals-Tumoren, die nicht den Larynx oder Hypopharynx betreffen. Ein Vorteil der MRT ist, dass die Patienten keiner Röntgenstrahlung ausgesetzt werden müssen.
PET	Die PET zählt nicht zu den Standardverfahren bei der Kopf-Hals-Tumor-Diagnostik und sollte nur in Ausnahmefällen genutzt werden. Grundsätzlich ist sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig als in Kombination mit CT, weswegen sie in Kombination durchgeführt werden sollte.
PET-CT	Die PET in Kombination mit CT ermöglicht eine genauere Darstellung der Tumorausbreitung und –streuung, insbesondere im Hinblick auf Fernmetastasen. Allerdings hat die PET-CT keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung Karzinoms.
CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie Quellen: (8, 9, 38, 39)	

Im Rahmen der Diagnostik eines Oropharynxkarzinoms empfiehlt sich auch ein Test auf chronische HPV-Infektion, um eine virusbedingte Krebserkrankung ggf. auszuschließen (9).

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

Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren

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

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit einem Primärtumor im Stadium I-II z. B. mittels Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in lokal fortgeschrittenen Stadien (Stadien III-IVB) bzw. metastasierenden Tumoren (Stadium IVC) oder mit rezidivierenden Tumoren kommen neben einer Resektion oder Strahlentherapie eine Chemotherapie als Kombinationsverfahren oder Monotherapie infrage sowie eine Immuntherapie ([8, 9, 40-42]). In Abhängigkeit von der Erkrankung, deren Ausmaß und dem Allgemeinzustand der Patienten haben die zuvor erwähnten Therapien eine kurative oder palliative Intention. Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erhalten in der Regel eine palliative Behandlung (8, 9).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren wurde im Januar 2017 aktualisiert und befindet sich nun in der 8. Auflage. Da sich ein Großteil der Literatur bisher noch auf die 7. Auflage bezieht, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär die Klassifikation der 7. Auflage herangezogen; die wichtigsten Änderungen zwischen der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation können Tabelle 3-6 entnommen werden. Bei der nachfolgenden Darstellung der 7. Auflage (siehe Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5) werden nur Kopf-Hals-Tumoren berücksichtigt, die in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen (Plattenepithelkarzinome). Hierunter fallen Lippe und Mundhöhle, Pharynx (Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx) sowie Larynx (Supraglottis, Glottis und Subglottis). Nicht berücksichtigt werden neben Schleimhautmelanomen, Lymphomen und Sarkomen auch die primär aus Drüsengewebe hervorgehenden Adenokarzinome, die z. B. die Speicheldrüse (ICD-10 C07) und Parotis (ICD-10 C08) betreffen (27, 28). Ebenfalls nicht dargestellt wird die TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, die in Deutschland und/oder Europa selten vorkommen, wie Tumoren des Nasopharynx (ICD-10 C11), der Nasenhöhle und des Mittelohrs (ICD-10 C30) sowie Tumoren der Nasennebenhöhle (ICD-10 C31) (4-6).

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx.

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: (43).			

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx samt anatomischen Unterbezirken.

Klassifikation	Lippe und Mundhöhle		Pharynx ^a		Larynx		
	Lippe	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Supraglottis	Glottis	Subglottis
T-Klassifikation							
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden						
T0	Kein Anhalt für Primärtumor						
Tis	Carcinoma in situ						
T1	≤ 2 cm	≤ 2 cm	≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen	Auf Stimmlippen begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen	Begrenzt auf Subglottis	
					T1a: Eine Stimmlippe		
					T1b: Beide Stimmlippen		

	Lippe und Mundhöhle		Pharynx ^a		Larynx		
Klassifikation	Lippe	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Supraglottis	Glottis	Subglottis
T2	> 2-4 cm		> 2-4 cm	> 2-4 cm oder mehr als ein Unterbezirk	Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/ Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynx-fixation	Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimm-lippen-beweg-lichkeit	Normal oder eingeschränkt beweglich
T3	> 4 cm		> 4 cm	>4 cm oder mit Hemilarynx-fixation	Begrenzt auf Larynx, mit Stimm-lippen-fixation und/oder Invasion von Postkrikoid-region, präepiglottischem Gewebe, paraglottischem Raum, gering-gradige Schildknorpel-erosion	Stimm-lippen-fixation, Ausbreitung auf präepiglottischen Raum, gering-gradige Erosion des Schildknorpels	Stimm-lippen-fixation
T4a	Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut	Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut ^b	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer	Schild-/ Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus		

	Lippe und Mundhöhle		Pharynx ^a		Larynx		
Klassifikation	Lippe	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Supraglottis	Glottis	Subglottis
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna		M. pterygoides lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna	Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna		
N-Klassifikation							
NX	Regionäre ^c Lymphknoten können nicht beurteilt werden						
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen						
N1	Ipsilateral ^d solitär < 3 cm						
N2a	Ipsilateral solitär > 3-6 cm						
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm						
N3	Bilateral, kontralateral > 6 cm						
M-Klassifikation							
M0	Keine Fernmetastasen						
M1	Fernmetastasen						
<p>a: Ausgenommen Nasopharynx.</p> <p>b: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4.</p> <p>c: Die regionären Lymphknoten sind die Halslymphknoten.</p> <p>d: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.</p> <p>M: Metastasis; N: Node; T: Tumor</p> <p>Quelle: (43).</p>							

Unterschiede 7. versus 8. Auflage der TNM-Klassifikation

Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde im Januar 2017 veröffentlicht. In der 8. Auflage rückt durch Einbeziehung biologischer und molekularer Marker der personalisierte Ansatz einer Tumorklassifikation in den Fokus (44). So ist z. B. eine der wesentlichsten Änderungen, dass bei Oropharynxkarzinomen zwischen einer HPV- und nicht-HPV-bedingten Erkrankung unterschieden wird. Zudem wird den verschiedenen Ätiologien einzelner Pharynxkarzinome Rechnung getragen – es entfällt das allgemeine Kapitel zum Pharynx; stattdessen wird in drei eigenständige Kapitel unterteilt: Nasopharynxkarzinom,

HPV-positives Oropharynxkarzinom, und Hypopharynxkarzinom mit HPV-negativem Oropharynxkarzinom. Zusätzlich wurde das Kapitel der Hauttumoren (andere Tumoren als Melanom oder Merkezellkarzinom) von Hauttumoren im Allgemeinen zu einem Kapitel nur über Tumoren der Haut, die in der Kopf-Hals-Region auftreten, umstrukturiert. Darüber hinaus änderte sich die Tumorkategorie (T) für die Mundhöhle, Haut und den Nasopharynx; auch kam es allgemein zu Änderungen in den Lymphknotenkategorien (N) (45). Die wichtigsten Änderungen der T- und N-Klassifikation zwischen der 7. und 8. Auflage können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-6: Wichtigste Änderungen der T- und N-Klassifikation in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation

Entität ^a	7. Auflage der TNM-Klassifikation	8. Auflage der TNM-Klassifikation ^b
Änderungen der T-Klassifikation		
Lippen- und Mundhöhlenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a (Lippe): Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut • T4a (Mundhöhle): Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut^c • T4b: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna 	<ul style="list-style-type: none"> • TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0 entfällt • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm, ≤ 5 mm DOI • T2: ≤ 2 cm, > 5 mm und ≤ 10 mm DOI oder > 2 cm aber ≤ 4 cm und ≤ 10 mm DOI • T3: > 4 cm oder > 10 mm DOI • T4a (Lippe): Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung: Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut • T4a (Mundhöhle): Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung: Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut^c • T4b: Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Entität ^a	7. Auflage der TNM-Klassifikation	8. Auflage der TNM-Klassifikation ^b
HPV-positives Oropharynxkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna 	<ul style="list-style-type: none"> • TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm oder Ausbreitung zur linguale Fläche der Epiglottis • T4: Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
HPV-negatives Oropharynxkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna 	<ul style="list-style-type: none"> • TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0 entfällt • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm oder Ausbreitung zur linguale Fläche der Epiglottis • T4a: Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
Restliche Entitäten	<ul style="list-style-type: none"> • T0: Kein Anhalt für Primärtumor 	<ul style="list-style-type: none"> • T0 entfällt

Entität ^a	7. Auflage der TNM-Klassifikation	8. Auflage der TNM-Klassifikation ^b
Änderungen der N-Klassifikation		
HPV-positives Oropharynxkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm 	<p>Klinische N-Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ein oder mehrere ipsilaterale Lymphknoten, ≤ 6 cm • N2: Bilateral, kontralateral, ≤ 6 cm • N3: > 6 cm <p>Pathologische N-Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • pN0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • pN1: ≤ 4 Lymphknoten • pN2: > 4 Lymphknoten
HPV-negatives Oropharynxkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm 	<p>Klinische N-Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm, ENE-negativ • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm, ENE-negativ • N2b: ipsilateral multipel ≤ 6 cm, ENE-negativ • N2c: bilateral, kontralateral ≤ 6 cm, ENE-negativ • N3a: > 6 cm, ENE-negativ • N3b: ENE-positiv

Entität ^a	7. Auflage der TNM-Klassifikation	8. Auflage der TNM-Klassifikation ^b
Restliche Entitäten	<ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm, ENE-negativ • N2a: Ipsilateral, kontralateral solitär ≤ 3 cm ENE-positiv; oder ipsilateral solitär > 3-6 cm, ENE-negativ • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm, ENE-negativ • N2c: Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm, ENE-negativ • N3a: > 6 cm, ENE-negativ • N3b: Ipsilateral solitär > 3 cm, ENE-positiv; oder ipsilateral, bilateral, kontralateral multipel, ENE-positiv
<p>a: Das Nasopharynxkarzinom wird aufgrund dessen Seltenheit in Deutschland und Zentraleuropa bei der Darstellung der TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt (3-5).</p> <p>b: Fettmarkierung: Neuerungen der 8. Auflage.</p> <p>c: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4.</p> <p>DOI: Depth of Invasion; ENE: Extranodal Extension; HPV: humane Papillomviren; N: Node; p: pathologisch; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis</p> <p>Quellen: (43, 45)</p>		

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

In der Krebstherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind („Immun-Checkpoints“), zunehmend an Bedeutung. Der PD-1/PD-L1-Signalweg bildet einen solchen Immun-Checkpoint (46, 47). Über den PD-1/PD-L1-Weg können Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen (Immunevasion) (46, 48): PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (49, 50). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (12), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können; so auch bei Kopf-Hals-Tumoren (12, 48, 49, 51). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell Aktivität und der Umgehung der körpereigenen Immunantwort (49, 50).

Die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalwegs bietet wiederum die Möglichkeit die anti-tumorale T-Zell-Aktivität zu unterbinden (48-50). PD-1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Nivolumab, binden an den PD-1-Rezeptor und unterbinden so die Interaktion des Rezeptors

mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2) und verstärken dadurch die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor (40-42).

Bei vielen Tumorentitäten, u. a. Kopf-Hals-Tumoren, führt die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen zu einer schlechteren Prognose (49, 52-54). Der prädiktive Wert von PD-L1 als Biomarker konnte bereits mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) gezeigt werden (55-57). Auch für Kopf-Hals-Tumoren eignet sich die PD-L1-Expression als Biomarker (58-60): Mittels der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie KEYNOTE 040 konnte die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-positiven Kopf-Hals-Tumoren bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden (61). In der Studie wurde die Ausprägung der PD-L1-Expression anhand der beiden Scores TPS und CPS erhoben. Der TPS war in der Studie KEYNOTE 040 definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität); der CPS als die Anzahl an PD L1 gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl von lebenden Tumorzellen, multipliziert mit 100. Für Kopf-Hals-Tumoren hat sich gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einem $TPS \geq 50\%$ von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren (61).

PD-L1 ist ein vielversprechender Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren, der zukünftig entscheidend bei der Wahl zwischen therapeutischen Alternativen sein könnte (48).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($TPS \geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren $TPS \geq 50\%$, bei denen eine Platin-basierte Therapie in Form einer Chemotherapie keine dauerhafte Remission des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bewirken konnte. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region umfasst sehr unterschiedliche Tumorentitäten sowie Therapiesituationen. Die Therapie dieser Tumoren erfolgt stadienabhängig. Ungefähr 40 % aller Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region werden im Frühstadium (Stadium I-II) diagnostiziert (29). Diese Patienten werden mittels Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt (8, 9). Im Vergleich zu Patienten im Frühstadium rücken bei der Behandlung lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVB) systemische Therapien in den Vordergrund. Hierzu gehören vor allem Platin-basierte Chemotherapien mit Cisplatin oder Carboplatin, die in der Regel allerdings bereits im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting mit der Strahlentherapie kombiniert werden (Radiochemotherapie) (8). Trotz optimaler Lokaltherapie erleiden jedoch viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden erst im metastasierten Stadium diagnostiziert (62). In einer retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass ca. 16,2 % der Patienten mit einem Primärtumor im Frühstadium (I-II) ein Rezidiv erleiden (63). Bei Primärtumoren in lokal fortgeschrittenen Stadien (III-IVB) erleiden ungefähr 50 %-60 % der Patienten ein Rezidiv, und in 20 %-30 % bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach erfolgter Behandlung (29, 33, 34). Die Prognose ist bei diesen Patienten äußerst ungünstig: Die mediane Überlebenszeit beträgt nur etwa sechs bis neun Monate (34, 35); die Behandlung erfolgt palliativ (9).

Systemische Therapien, vor allem Platin-basierte Chemotherapien, spielen in der Erstlinienbehandlung im rezidivierenden und metastasierenden Stadium eine wichtige Rolle. Entscheidend für die Wahl der Therapie ist der Leistungs- und Allgemeinzustand des Patienten (8, 9); zu erwägen ist zudem, ob eine Eignung für eine Platin-basierte Re-Therapie besteht oder nicht. Hierbei wird sich oftmals an den Zeitpunkt des Eintritts des Progressionsereignisses orientiert: Patienten mit einer späten Progression nach Behandlung des Kopf-Hals-Tumors mit einer Platin-basierten Therapie im rezidivierenden oder metastasierenden Setting werden oftmals mit Platin re-therapiert; Patienten mit einem frühen Progressionsereignis während oder nach einer Platin-basierten Therapie werden oftmals nicht mit Platin re-therapiert .

Die Leitlinien geben nur für die Erstlinienbehandlung rezidivierender oder metastasierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region klare Empfehlungen. In der Erstlinientherapie ist für die meisten Patienten eine palliative Platin-basierte Chemotherapie Standard (8, 9). Bei Patienten mit gutem Leistungs- und Allgemeinzustand sollte die Erstlinientherapie aus einer Platin-basierten Chemotherapie in Kombination mit dem gegen EGFR-zielgerichteten Antikörper Cetuximab und 5-Fluorouracil bestehen (9). Gängig ist die in der EXTREME-Studie verwendete Kombination aus Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil, die eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Kombination aus Cisplatin + 5-Fluorouracil erzielte: Das mediane Überleben erhöhte sich von 7,4 Monate auf 10,1 Monate (64).

Gemäß S3-Leitlinie sollte eine exzessive Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie vermieden werden (8). Bei Patienten, bei denen erwartet wird, dass eine Kombinationschemotherapie nicht vertragen wird, sollte gemäß ESMO-Leitlinie eine

Monochemotherapie erfolgen (9). Patienten mit einem schlechten Leistungs- und Allgemeinzustand sollten daher auf eine Monotherapie ausweichen (8). Zugelassene Chemotherapeutika in der Monotherapie sind Cisplatin, Carboplatin und Methotrexat (65-67). Die ESMO-Leitlinie schlägt eine Platin-freie Chemotherapie mit Methotrexat, oder aber eine alleinige Therapie mit Cetuximab vor, und verweist auf das günstige Nebenwirkungsprofil der Monotherapie mit Cetuximab im Vergleich zu Methotrexat (9).

In Einzelfällen können in der Erstlinie auch nicht-medikamentöse Verfahren angewandt werden. Eine Empfehlung zur regelhaften Anwendung von nicht-medikamentösen Therapien im palliativen Setting kann den Leitlinien nicht entnommen werden (8, 9). Eine palliative Resektion kann gerechtfertigt sein, wenn durch eine Verringerung der Tumormasse eine Symptomverbesserung, besonders eine Schmerzreduktion, Verringerung von Blutungen oder eine Verbesserung der Atmung erwartet werden kann. Es kann auch eine palliative Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden (8).

Für die Zweitlinienbehandlung liegt keine eindeutige Standardtherapie vor (8, 9). Generell handelt es sich bei diesen Patienten häufig um Patienten, für die aus Toxizitätsgründen eine Kombinationschemotherapie nicht in Betracht kommt, und die in der Regel nicht mehr mit Platin behandelt werden. Dies spiegeln die Daten einer vom IGES durchgeführten Delphi-Befragung zur Zweitlinientherapie von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wider sowie die Daten einer vom WIG2 durchgeführten Kassensatz-Analyse (Kalenderjahre 2014-2016) von Patienten mit bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle, des Pharynx, der Nase oder des Larynx (ICD-10 C01-C06, C09-C10, C12-C14, C30-C32): Die Delphi-Befragung zeigt, dass lediglich 7 %-19 % der Patienten erneut mit Platin therapiert wurden (siehe Abschnitt 3.1.2 Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) (68); Bei der Kassensatz-Analyse wurde ebenfalls die Mehrheit der Patienten in der Zweitlinie ohne Platin re-therapiert (71,9 %) (69).

Gemäß Zulassung stellt Methotrexat für diese Patienten die einzige Möglichkeit einer Platin-freien Chemotherapie dar. Seit 2017 steht als Alternative der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab zur Verfügung (40). Im deutschen Versorgungskontext spielen zudem als Alternativen die Behandlung mit Cetuximab oder dem Taxan Docetaxel eine wichtige Rolle, die in Deutschland auch entgegen ihrer Zulassung als Monotherapie eingesetzt werden (siehe Abschnitt 3.1.2 „Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

In den letzten 15 Jahren haben die verschiedenen Ansätze mit Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie nicht wesentlich verlängert; die Prognose dieser Patienten ist nach wie vor sehr schlecht (62). Dies änderte sich durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (PD-1-Antikörper): Unter der Therapie mit PD-1-Antikörpern wird die Überlebenszeit im Vergleich zu den bisherigen Therapien erstmals seit 15 Jahren wieder verlängert. So wird z. B. unter der Therapie mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden

Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, das Risiko zu versterben im Vergleich zu einer Chemotherapie (Methotrexat oder Docetaxel) oder zielgerichteten Therapie (Cetuximab) um 46,0 % verringert. Die Überlebenszeit bei diesen Patienten lag unter der Therapie mit Pembrolizumab im Median bei 11,6 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten unter einer Therapie mit einer Chemotherapie bzw. zielgerichteten Therapie. Darüber hinaus führt die Behandlung mit Pembrolizumab zu einer Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird (siehe auch Modul 4A). Zudem ist Pembrolizumab der erste PD-1-Antikörper, der eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker (siehe auch „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ Abschnitt 3.2.1) ermöglicht.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie somit ein neuer, gut verträglicher und wirksamer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt, und das Spektrum an Platin-freien Therapien um eine weitere Behandlungsmodalität erweitert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits zuvor beschrieben handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten und Therapiesituationen. Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur

begrenzt zur Verfügung bzw. sind nur teilweise öffentlich zugänglich. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf Tumoren der Kopf-Hals-Region in der Gesamtheit (ICD-10 C00-C14, C30-C32). Zur Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Plattenepithelkarzinome mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) auf das rezidierte oder metastasierte Stadium, sowie auf Patienten die bereits mit einer Platin-basierten Therapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 3.2.4).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen der Tumoren der Kopf-Hals-Region ist in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (30). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 herangezogen (7).

Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland

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

Diagnose (ICD-10)		2013		2014	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Rohe Sterberate ^a	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	3,4	10,3	3,3	10,3
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,1	0,1	0,0	0,1
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,3	0,1	0,3
	Kehlkopf (C32)	0,6	3,2	0,5	3,3
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	2,0	7,5	1,9	7,3
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,0	0,0	0,0	0,0
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,2	0,1	0,2
	Kehlkopf (C32)	0,3	2,2	0,3	2,1
5-Jahres-Prävalenz	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	12.628	28.775	12.648	28.220
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	1.798	11.194	1.794	10.900
Rohe Prävalenzrate ^a	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	30,6	72,7	30,6	70,8
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	4,4	28,3	4,3	27,4
<p>a: Je 100.000 Personen. b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976). c: Median. ICD: International Classification of Diseases Quellen: (7, 30)</p>					

Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland

Diagnose (ICD-10)		nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2013-2014) ^{a, b}	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	53 (52-58)	43 (40-45)	40 (37-49)	29 (29-30)
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	59	55 (49-59)	40	37 (29-42)
Relative Überlebensrate (2013-2014) ^b	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	59 (57-65)	48 (43-51)	50 (47-60)	36 (34-38)
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	64	63 (56-66)	48	49 (39-54)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer). ICD: International Classification of Diseases Quelle: (7)					

Beim Auftreten von Tumoren der Kopf-Hals-Region zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So erkrankten Männer häufiger an Tumoren der Kopf-Hals-Region, was vor allem auf deren höheren Tabak- und Alkoholkonsum zurückzuführen ist (15). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter von 65-69 Jahren auf (Abbildung 2).

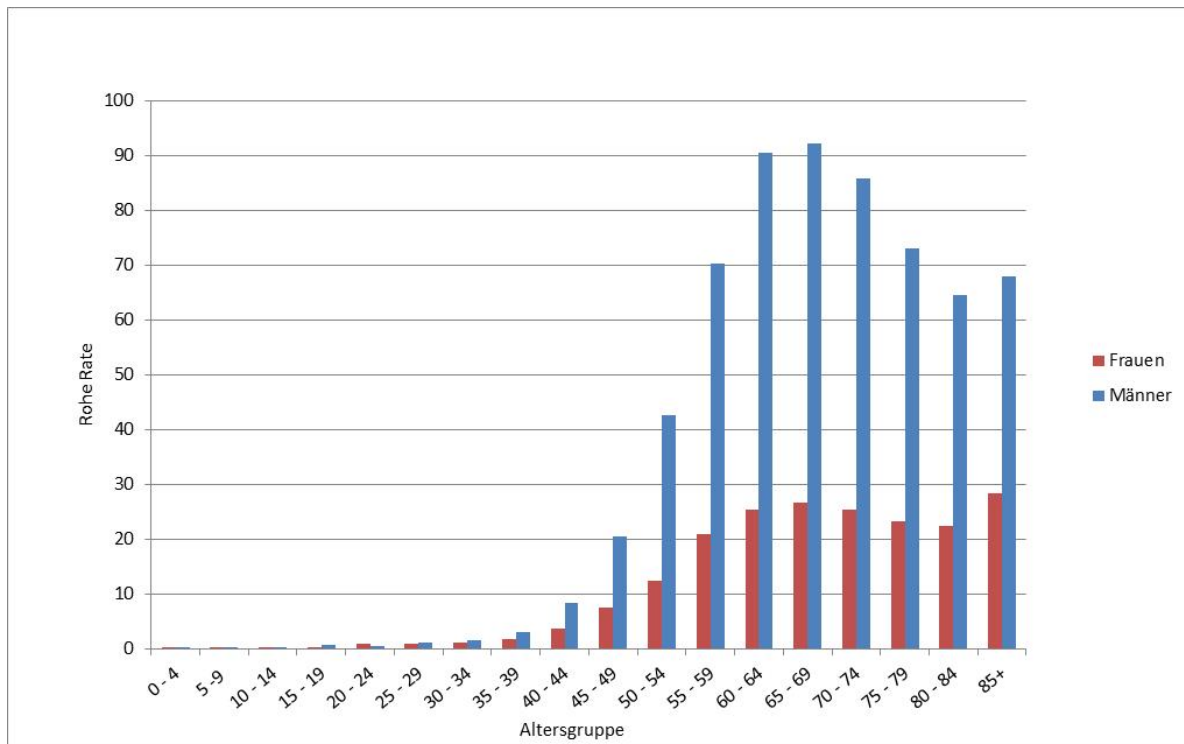


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland für das Jahr 2014

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf (30)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 erkrankten etwa 17.300 Personen an einem Tumor der Kopf-Hals-Region, wovon etwa drei Viertel Männer waren (Männer: 12.683; Frauen: 4.587) (siehe Tabelle 3-7).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland bei den Männern 28.220 und bei den Frauen 12.648; Tumoren des Kehlkopfes traten bei 10.900 Männern und 1.794 Frauen auf (siehe Tabelle 3-7). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 53.562. Angaben zur Prävalenz von Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) und der Nasenebenhöhle (C31) liegen nicht vor. Diese Tumore sind in Europa äußerst selten und stellen nur 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6).

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2019-2023 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2019-2023 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Tumoren der Kopf-Hals-Region der letzten 10 verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland, 2005-2014

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

Angaben zur Inzidenz umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32. Angaben zur Prävalenz umfassen die ICD-10 Codes C00-14 und C32. Das Krebsregister enthält keine Angaben zur Prävalenz für C31 und C32.
ICD: International Classification of Diseases
Quelle: (30)

Veränderung der Inzidenz

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

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2019-2023 wird bei den Männern von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen und die für das Jahr 2014 berichtete rohe Inzidenzrate von 32,0 (30) als konstant angenommen. Für die Frauen wird für die Jahre 2019-2023 von einem leichten Anstieg der Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2015-2018 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2019-2023 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2005-2014 (siehe Tabelle 3-9). Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0,197 x + 9,5667$; $R^2 = 0,7913$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2019-2023) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet.

Veränderung der Prävalenz

Auch bei der Prävalenz wird von gleichbleibenden Raten bei den Männern und steigenden Raten bei den Frauen ausgegangen, da hier von keinen Unterschieden bezüglich der Mortalität innerhalb der Geschlechter auszugehen ist. Für die Schätzung der Prävalenz in den Jahren 2019-2023 wird bei den Männern die für das Jahr 2014 berichtete rohe Prävalenzrate von 98,2 angenommen (30). Bei den Frauen wird basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2005-2014 mittels linearer Regression auf die Jahre 2019-2022 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = 0,7285 x + 28,493$; $R^2 = 0,9564$

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

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C31) für Deutschland für das Jahr 2017, 2018 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2017	weiblich	41.428	12,1	5.024	38,0	15.728
	männlich	40.126	32,0	12.840	98,2	39.404
2018	weiblich	41.413	12,3	5.104	38,7	16.024
	männlich	40.159	32,0	12.851	98,2	39.436
2019	weiblich	41.375	12,5	5.181	39,4	16.310
	männlich	40.158	32,0	12.851	98,2	39.435
2020	weiblich	41.309	12,7	5.254	40,1	16.585
	männlich	40.125	32,0	12.840	98,2	39.403
2021	weiblich	41.218	12,9	5.324	40,9	16.849
	männlich	40.056	32,0	12.818	98,2	39.335
2022	weiblich	41.122	13,1	5.392	41,6	17.109
	männlich	39.980	32,0	12.794	98,2	39.260
2023	weiblich	41.021	13,3	5.460	42,3	17.366
	männlich	39.897	32,0	12.767	98,2	39.179

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

ICD: International Classification of Diseases; G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 100.000

Quelle: (70)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: 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	541 – 3.763	472 – 3.285

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

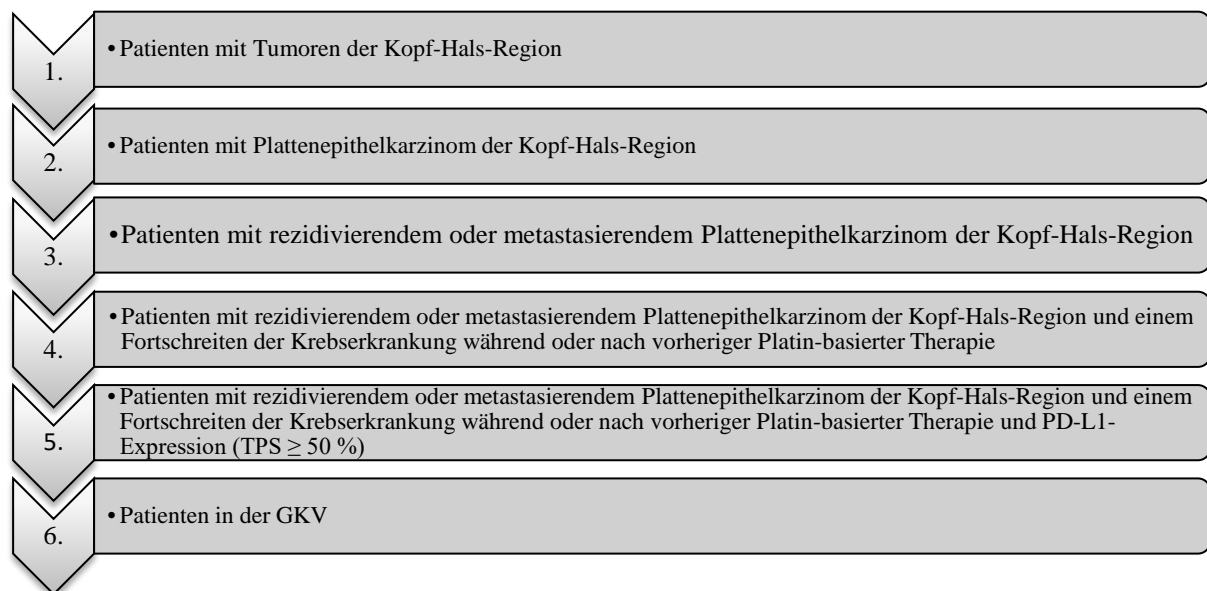


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

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

1. Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region

Für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region, die im Jahr 2018 zu behandeln sind, wird die folgende Spanne an Patientenzahlen gebildet:

- Inzidenz 2018
- 5-Jahres-Prävalenz 2017 + Inzidenz 2018

Durch dieses Vorgehen ergibt sich die in Tabelle 3-12 dargestellte Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegen keine Angaben zur Prävalenz von Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) und der Nasenebenhöhle (C31) vor. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die hier gemachten Angaben die Prävalenz in Deutschland verlässlich widerspiegeln.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region

	Untergrenze (Inzidenz 2018)	Obergrenze (5-Jahres-Prävalenz 2017 + Inzidenz 2018)
Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region	17.955	73.087
Angaben zur Inzidenz umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32. Angaben zur Prävalenz umfassen die ICD-10 Codes C00-14 und C32. ICD: International Classification of Diseases Quelle: siehe Tabelle 3-10		

Die in den nachfolgenden Abschnitten ermittelte Anzahl an Patienten wird jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet.

2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Drei epidemiologische Krebsregister liefern Informationen zur histologischen Verteilung der Tumoren der Kopf-Hals-Region (Tabelle 3-13). Der aktuellste Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein beinhaltet Daten zu den in den Jahren 2012-2014 neu an Krebs erkrankten Patienten in Schleswig-Holstein. Für den Diagnosezeitraum wurden insgesamt 196.464 Meldungen aus Praxen, Kliniken, Pathologien und Gesundheitsämtern (Todesbescheinigungen) verarbeitet. Für Tumoren der Kopf-Hals-Region liegt die geschätzte Vollzähligkeit der Erfassung bei über 95 % (20). Aus dem Krebsregister Niedersachsen liegt der aktuellste Bericht aus dem Jahr 2018 vor, in dem die Häufigkeiten von Krebserkrankungen aus dem Berichtsjahr 2015 zusammengefasst werden. Das Register umfasst Meldungen von Kliniken, Nachsorgeleitstellen, Tumorzentren, niedergelassenen Praxen und Instituten für Pathologie sowie den Gesundheitsämtern und erreicht über alle Krebsdiagnosen eine Erfassung von 100 % der erwarteten Krebsneuerkrankungen in

Niedersachsen (21). Der Jahresbericht zur Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen aus dem Krebsregister Hessen beinhaltet Meldungen von Ärzten, Zahnärzten und diagnostisch tätigen Medizinerinnen zu Krebserkrankungen aus ganz Hessen aus dem Diagnosejahr 2013. Die Vollständigkeit des Hessischen Krebsregisters liegt über alle Diagnosen hinweg im Bereich von 80 % (22). In diesen drei Krebsregistern werden Angaben zur histologischen Verteilung bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) und des Kehlkopfes (ICD-10 C32) gemacht. Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird der in diesen Registern berichtete Anteil als Näherung herangezogen. Demnach wird von einem Anteil des Plattenepithelkarzinoms von 88,2 % an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region ausgegangen.

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	ICD-10	Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		
		N	n	%
Schleswig-Holstein/2012-2014 (20)	C00-C14	501	449	89,6
	C32	129	125	96,9
	Gesamt	630	574	91,1
Niedersachsen/2015 (21)	C00-C14	1.251	1.074	85,8
	C32	365	321	87,9
	Gesamt	1.616	1.395	86,3
Hessen/2013 (22)	C00-C14	657	584	88,9
	C32	151	141	93,4
	Gesamt	808	725	89,7
Gesamt	C00-C14 und C32	3.054	2.694	88,2
ICD: International Classification of Diseases, N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten				

Einschränkend ist anzumerken, dass in diesen Krebsregistern keine Angaben zur histologischen Klassifikation der seltenen Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) sowie der Nasennebenhöhle (C31) gemacht werden. Der hier angenommene Wert stellt einen Mittelwert basierend auf den Daten der Krebsregister von drei Bundesländern dar. Es ist davon auszugehen, dass die hier gemachten Angaben eine gute Näherung an den tatsächlichen Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich in Deutschland darstellt.

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

3.a) Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Für den Anteil an Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wird auf aktuelle Daten des Tumorregisters München zurückgegriffen (31). Dieses Register umfasst Daten von Kliniken und Ärzten aus der Region Oberbayern und der Stadt und dem Landkreis Landshut aus den Diagnosejahren 1998-2015 und bezieht sich auf 4,81 Millionen Einwohner im epidemiologischen Einzugsgebiet. Aufgrund der Größe des betrachteten Kollektivs und der Aktualität der Erhebung können diese Daten als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden. Unter der Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt, wird für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit Rezidiv auf die im Tumorregister angegebenen Zahlen an Patienten mit Progressionsereignis zurückgegriffen, bei denen es sich um Patienten mit Lokalrezidiv, Metastasierung oder einer unspezifischen Progression handelt. Von den insgesamt 9.865 ausgewerteten Personen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region lag demnach für 3.082 Patienten ein klinischer Hinweis auf ein Rezidiv im Krankheitsverlauf vor. Dies entspricht einem Anteil von 31,2 %.

3.b) Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Zum Anteil der Patienten mit Rezidiv wird nun der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose hinzugezählt. Hierzu können ebenfalls Daten des Tumorregisters München herangezogen werden (3). Gemäß diesen Daten liegt der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen bei 5,5 % (gewichteter Mittelwert aus den Anteilen an Patienten mit Fernmetastasen in den einzelnen Tumorregionen). Dieser Anteil liegt im Bereich der durch Guntinas-Lichius veröffentlichten Daten des Tumorregisters Thüringen, in dem der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen bei 4,5 % liegt (71). Das Tumorregister Thüringen enthält Daten der fünf Thüringer Krebsregister Jena, Erfurt, Gera, Nordhausen und Suhl aus den Jahren 1996-2011 und deckt etwa 98 % aller Tumoren der Kopf-Hals-Region in Thüringen ab. Insgesamt 6.291 Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region wurden ausgewertet; von 5.376 Patienten lag eine TNM-Klassifikation vor. Bei insgesamt 242 Patienten (4,5 %) lagen Fernmetastasen (M+) bei der Erstdiagnose vor. Für die weitere Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet wird der Mittelwert (5,0 %) aus den Angaben des Tumorregisters München und des Thüringer Tumorregisters herangezogen.

Gesamtanteil Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Für den Anteil an Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wird folglich von 36,2 % ausgegangen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

	Quelle	Anteil (%)
Anteil an Patienten mit Rezidiv	Tumorregister München (31)	31,2
Anteil an Patienten mit Fernmetastasen	Tumorregister München (3)	5,5
	Tumorregister Thüringen (71)	4,5
	Mittelwert	5,0
Anteil Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		36,2
Angaben umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32. ICD: International Classification of Diseases		

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

4. Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Für die Ermittlung des Anteils an Patienten mit Platin-basierter Vortherapie werden im Folgenden zwei Patientengruppen unterschieden. Zum einen werden Patienten berücksichtigt, die eine Platin-basierte Erstlinientherapie für den Primärtumor erhalten haben und einen Progress erleiden (Schritt 4a), zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die für das rezidivierende oder metastasierende Stadium erstmalig eine Platin-basierte Therapie erhalten haben und daraufhin einen Progress erleiden (Schritt 4b).

4.a) Progress nach Platin-basierter Therapie für den Primärtumor

Für die Berechnung des Anteils an Patienten mit Progress nach Platin-basierter Therapie für den primären plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumor wird auf die von Guntinas-Lichius veröffentlichten Daten des Krebsregisters Thüringen zurückgegriffen (71). Gemäß dieser Daten wurden im Jahr 2011 29 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Cisplatin oder Carboplatin im Rahmen der Erstlinientherapie des Primärtumors behandelt. Unter der Annahme, dass der Anteil der Progressionsereignisse aus Schritt 3a dem Anteil der Progression unter einer Platin-basierten Therapie entspricht, wird im Folgenden für den Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die im Rahmen der Ersttherapie des Primärtumors eine Platin-basierte Therapie erhielten, von 29 %

ausgegangen und dieser Anteil auf die Patienten mit Progressionsereignis aus Schritt 3a übertragen. Patienten mit Fernmetastasen werden in diesem Schritt nicht berücksichtigt.

4.b) Progress nach Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium

Patienten mit vorangegangener Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium

Für den Anteil an Patienten mit erstmaliger Platin-basierter Therapie im rezidivierten oder metastasierten Stadium wird auf eine Publikation von Merlano zurückgegriffen, in der Ergebnisse einer Befragung von 256 Ärzten aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien zur Therapie von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region berichtet werden (72). Insgesamt wurden die Angaben zu 2.065 Patienten bewertet, von denen sich 747 Patienten mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region im rezidivierten oder metastasierten Stadium befanden. Eine Platin-basierte Monotherapie wurde für 14 Patienten dokumentiert; Platin-basierte Kombinationstherapien wurden in 248 Patienten (107 Patienten in Kombination mit Cetuximab, 141 Patienten in Kombination mit anderen Therapien) angewendet. Zusätzlich erhielten 165 Patienten eine systemische Erstlinientherapie in Kombination mit einer Radiotherapie, von der im Folgenden angenommen wird, dass es sich um eine Platin-basierte Therapie handelte. Insgesamt liegt der Anteil an Patienten die für ein rezidiviertes oder metastasiertes Karzinom der Kopf-Hals-Region mit einer Platin-basierten Therapie behandelt wurden bei 50,5 % (427/845 Patienten).

Die von Merlano publizierten Daten basieren auf den Aussagen der behandelnden Ärzte; Patientenakten wurden nicht herangezogen. Zudem fehlen Angaben dazu, wie die teilnehmenden Ärzte ausgewählt wurden. Die hier gemachten Annahmen können demnach nur als Schätzung betrachtet werden, die mit Unsicherheiten einhergeht. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurde für den Anteil an Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region die bereits mit einer Platin-basierten Therapie behandelt wurden, eine zusätzliche Quelle herangezogen. In dieser retrospektiven Analyse wurden Daten von 198 Patienten ausgewertet, die von 2006-2011 chemotherapeutisch für das rezidivierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region an einem Zentrum in Frankreich behandelt wurden (73). Angaben aus Deutschland zur Einordnung der Zielpopulation konnten nicht identifiziert werden. Es wird jedoch angenommen, dass die genannten Angaben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. In der Studie erhielten insgesamt 72,0 % der Patienten eine Platin-basierte Chemotherapie für das rezidivierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Dieser Anteil wird für die weitere Berechnung als Obergrenze, der von Merlano publizierte Anteil von 50,5 % als Untergrenze angenommen. Patienten die erstmalig für das rezidivierte oder metastasierte Stadium eine Platin-basierte Therapie erhalten, können theoretisch bereits für den Primärtumor mit Platin behandelt worden sein. Für die weitere Berechnung wird daher die Untergrenze um den Anteil der Patienten mit Platin-basierter Therapie für den Primärtumor (29,0 %) reduziert um eine möglichen Überschneidung mit der in Schritt 4a ermittelten Patienten zu vermeiden. Für die Obergrenze wird von keiner

Überschneidung ausgegangen. Als Untergrenze ergibt sich folglich ein Anteil an 21,5 % (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der Patienten mit erstmaliger Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil der Patienten mit Platin-basierter Therapie für einen rezidivierenden oder metastasierenden Tumor der Kopf-Hals-Region	50,5 %	72,0 %
Abzüglich der Patienten die theoretisch bereits für den Primärtumor eine Platin-basierte Therapie erhalten haben	29,0 %	-
Anteil der Patienten mit erstmaliger Platin-basierter Therapie für ein rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	21,5 %	72,0 %
Quellen: (71-73)		

Patienten mit Progress nach vorangegangener Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium

Für den Anteil an Patienten mit einem Progress nach einer Platin-basierten Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium wird auf die EXTREME-Studie zurückgegriffen (64). In diese randomisierte Phase III-Studie wurden Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige Platin-basierte (Cisplatin oder Carboplatin) Chemotherapie (N = 220) oder eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab (N = 222). Der Anteil an Patienten, die nach einem Progress nach vorangegangener Platin-basierter Therapie für eine weitere Therapie infrage kommen, wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben sowie Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter Therapie mit Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab geschätzt. Hierzu wurde zunächst mit Hilfe der Software Inkscape die entsprechende PDF-Seite in das „scalable vector format“ umgewandelt. Dieses enthält die Grafik-Befehle in Textformat und erlaubt dadurch im Prinzip eine genaue Rekonstruktion der Koordinaten der Grafik. Der für den Platin-basierte Chemotherapie + Cetuximab-Arm verwendete Linienstil verhindert jedoch eine genaue Lokalisation der Linien-Elemente, so dass auf die für jeden dritten Monat dargestellten Zahlen zu den unter Risiko stehenden Patienten zurückgegriffen wurde. Die durch das Zeichen „|“ repräsentierten Zensierungen waren dagegen in beiden Armen klar einem Zeitpunkt zuzuordnen. Damit ließen sich für jeden dieser Zeitpunkte die Anzahl der Patienten mit Ereignis aus der Differenz der ursprünglich in der Analyse vorhandenen Patienten und den bis dahin zensierten Patienten errechnen. Da ein Ereignis für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als Progression oder Tod definiert war, ließ sich so durch Subtraktion der Ereignisse mit Gesamtüberleben von den Ereignissen mit Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die Zahl der neu hinzugekommenen Patienten ermitteln, die am Leben waren aber eine Progression hatten und damit für eine Folgetherapie infrage kommen. Über den Zeitraum von 15 Monaten kumuliert ergab sich so

die Gesamtzahl von 112 Patienten. Bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten zu Studienbeginn von 222 Patienten ergibt sich dadurch ein Anteil an Patienten mit Progression nach Platin-basierter Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Stadium von 50,5 %.

Gesamtanteil für Patienten mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium

Aus dem Anteil an Patienten mit Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium (21,5 %-72,0 % [71-73]) und dem Anteil an Patienten mit Progress (50,5 % [64]) wird insgesamt für den Anteil an Patienten mit Progress nach Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium von 10,9 %-36,4 % ausgegangen (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Prozentualer Anteil der Patienten mit Progress nach erstmaliger Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil der Patienten mit vorangegangener Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium	21,5 %	72,0 %
Anteil der Patienten mit Progress nach vorangegangener Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium	50,5 %	-
Gesamtanteil der Patienten mit Progress nach Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	10,9 %	36,4 %
Quellen: (64, 71-73)		

5. Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %)

Kopf-Hals-Tumore haben die Fähigkeit dem Angriff des Immunsystems zu entgehen (48). Hierbei spielt der PD-1/PD-L1-Signalweg und insbesondere die Expression von PD-L1, eine entscheidende Rolle (13, 48). Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen führt bei vielen Tumorentitäten, u. a. Kopf-Hals-Tumoren, zu einer schlechteren Prognose (49, 52-54). Mittels der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie KEYNOTE 040 konnte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit PD-L1-positiven Kopf-Hals-Tumoren mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden. Im Rahmen der Studie wurde

die PD-L1-Expression definiert über den TPS¹ und CPS². Für Kopf-Hals-Tumoren hat sich gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einem TPS ≥ 50 % von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren (61).

Für die vorliegende Patientenpopulation konnten keine weiteren Quellen zum Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression identifiziert werden. Im Folgenden wird daher die Studie KEYNOTE 040 als alleinige Quelle herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4A). Für den Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und Progress nach vorgehender Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression TPS ≥ 50 % wird somit von einem Anteil von 26,3 % ausgegangen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %)

	Quelle	Patienten (n)	Anteil (%)
Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %)	KEYNOTE 040 (Phase III; europäische Zentren enthalten)	495 ^a	26,3 ^b
a: Anzahl der randomisierten Patienten. b: Anteil bezogen auf die Anzahl an Patienten mit vorliegender PD-L1-Testung (n = 491). PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score Quelle: (61)			

6. Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Es wird von einem Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (74) – diese belaufen sich auf 72.229.000 GKV-Versicherte im Jahr 2017 (Stand Juni 2018) – sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2017 (Stand 30.09.2017), basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (75) (siehe Tabelle 3-18), herangezogen.

¹ Der Tumor Proportion Score (TPS) war in der Studie KEYNOTE 040 definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität) (61).

² Der Combined Positive Score (CPS) war in der Studie KEYNOTE 040 definiert als die Anzahl an PD-L1 gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl von lebenden Tumorzellen, multipliziert mit 100 (61).

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der GKV

	2016
Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.740.900
GKV-Versicherte	72.229.000
Anteil GKV-Versicherte	87,3 %
GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: (74, 75)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-19 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-11 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-19: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region		17.955	73.087	siehe Tabelle 3-12 (Quelle: eigene Hochrechnung)
2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	88,2 % von Schritt 1	15.836	64.463	siehe Tabelle 3-13 (20-22)
3. Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	36,2 % von Schritt 2	5.733	23.336	siehe Tabelle 3-14
a) Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	31,2 % von Schritt 2	4.941	20.112	(31)
b) Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	5,0 % von Schritt 2	792	3.223	(3, 71)

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
4. Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	-	2.058	14.326	Summe aus Schritt 4a und 4b
a) Progress nach Platin-basierter Therapie für den Primärtumor	29 % von Schritt 3a	1.433	5.832	(71)
b) Progress nach Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Stadium	10,9 %-36,4 % ^a von Schritt 3	625	8.494	siehe Tabelle 3-16 (64, 71-73)
5. Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie und PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %)	26,3 % von Schritt 4a + 4b	541	3.763	siehe Tabelle 3-17 (61)
6. Patienten in der GKV	87,3 % von Schritt 5	472	3.285	siehe Tabelle 3-18 (74, 75)
<p>Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen. Etwaige geringe Abweichungen beim Aufsummieren der Teilschritte sind rundungsbedingt.</p> <p>a: 50,5 % (Anteil an Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Stadium mit Progress [64]) von 21,5 %-72,0 % (Anteil an Patienten mit Platin-basierter Therapie für das rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region [71-73]).</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p> <p>Quelle: (76)</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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 ^a
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	erheblich	472 – 3.285
<p>a: Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen. Etwaige geringe Abweichungen beim Aufsummieren der Teilschritte sind rundungsbedingt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ (8) die europäische Leitlinie der ESMO (9) sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Kopf-Hals-Tumoren wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (30).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (30). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurden zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 und der aktuellste „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ herangezogen (7, 15). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2018-2023 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (70).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (3, 20-22, 31, 71) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (61, 64, 72, 73). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (74) herangezogen sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland (75).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-20 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Keilholz U. Diagnostik und moderne Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. ONKOLOGIE heute. 2012;7:36-40.
2. National Cancer Institute (NIH). Head and Neck Cancers. 2017 [23.07.2018]; Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>.
3. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J, Tumorregister München (TRM). Das invasive Kopf-Hals-Karzinom – Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters (Deutscher Krebskongress). 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C0032_90_20160309_invKopfHalsPoster.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
4. Brockmeier SJ, Ihrler S, Zimmermann F. Malignome des Nasopharynx. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). MANUAL Kopf-Hals-Malignome: W. Zuckschwerdt Verlag München; 2014. S. 277-89.
5. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii308-12.
6. Hosemann W, Dammer R, Bloß HG, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. Hno. 2002;50(6):578-95.
7. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=9A8D664E87A6A3D3E6626025E9041562.2_cid290?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.07.2018]
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Version 2.0. 2012. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
10. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 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. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1421-7.
13. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847-56.
14. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):4-17.
15. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.07.2018]
16. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F34-54.
17. Heroiu Cataloiu AD, Danciu CE, Popescu CR. Multiple cancers of the head and neck. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(1):80-5.
18. Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ASSO). Manual der chirurgischen Krebstherapie. 2011. Verfügbar unter: <http://www.kup.at/kup/pdf/10374.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2018]
19. Yan W, Wistuba, II, Emmert-Buck MR, Erickson HS. Squamous Cell Carcinoma - Similarities and Differences among Anatomical Sites. *Am J Cancer Res*. 2011;1(3):275-300.
20. Krebsregister Schleswig-Holstein - Instiut für Krebsepidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 11. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2017.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2018]
21. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN). Krebs in Niedersachsen 2015. 2018. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2015/EKN%20Jahresbericht%202015_Gesamt.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
22. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017. Verfügbar unter: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web_krebsbericht_2017_final.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
23. Wang HY, Chang YL, To KF, Hwang JS, Mai HQ, Feng YF, et al. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2016;35:41.
24. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1765-77.
25. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 1997;350(9084):1087-91.
26. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii83-5.
27. Goyal G, Mehdi SA, Ganti AK. Salivary Gland Cancers: Biology and Systemic Therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(10):773-80.
28. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget*. 2017;8(3):3946-56.

29. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii252-61.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32). 2018 [20.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
31. Tumorregister München (TMR). ICD-10 C00-C14, C30-C32: HNO-Tumoren - Survival. 2018. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0032G-ICD-10-C00-C14-C30-C32-HNO-Tumoren-Survival.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2018]
32. Vermorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 2:ii258-64.
33. Muller T, Braun M, Dietrich D, Aktakin S, Hoft S, Kristiansen G, et al. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017.
34. Weiler A. Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *SZO.* 2017;1:18-21.
35. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers (Basel).* 2016;8(3).
36. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3305-13.
37. Kopf-Hals-Tumorstiftung. Symptome von Kopf-Hals-Tumoren. 2017 [05.07.2018]; Verfügbar unter: <http://www.khts.org/ueber-kopf-hals-krebs/symptome>.
38. Kopf-Hals-Tumorstiftung. Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren. 2017 [17.07.2017]; Verfügbar unter: <http://www.khts.org/ueber-kopf-hals-krebs/diagnose>.
39. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Kopf-Hals-Tumoren - Diagnose. 2013 [05.07.2018]; Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/kopf-hals-tumoren/diagnose.html>.
40. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
41. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
42. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
43. Wittekind C, Meyer HJ. Kopf- und Halstumoren. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 7. Auflage Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012. S. 23-59.
44. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
45. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-37.

46. Fuereder T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Memo.* 2016;9:66-9.
47. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol.* 2017;7:72.
48. Addeo R, Caraglia M, Iuliano G. Pembrolizumab: the value of PDL1 biomarker in head and neck cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(9):1075-8.
49. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control.* 2014;21(3):231-7.
50. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol.* 2015;27(1):39-46.
51. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2014;50(7):627-32.
52. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(2):201-11.
53. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(35):58457-68.
54. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142656.
55. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
56. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
57. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
58. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3838-45.
59. Seiwert TY, Haddad R, Bauml J, Weiss J, Pfister DG, Gupta S, et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer (HNSCC). American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; Chicago 2018.
60. Chow LQ, Mehra R, Haddad R, Mahipal A, Weiss J, Berger R, et al. Biomarkers and Response to Pembrolizumab in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC). American Society Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago 2016.
61. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 040 (MK-3475-40): A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2017.
62. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf und Hals-Chirurgie e.

- V. (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und DGHNO zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs). 2017. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20-Plattenepithelkarzinom%20Kopf-Hals-Bereich-%20DGHO%20Stellungnahme%2020170922.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2018]
63. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck*. 2007;29(1):3-11.
 64. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck i A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
 65. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
 66. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
 67. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: März. 2018.
 68. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KG aA. Modul 3G: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie bei Erwachsenen. Stand: 24. Mai 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1947/2017-05-24_Modul3G_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 23.07.2017]
 69. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Kassensatz-Analyse von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Jahre 2014 bis 2016. 2018.
 70. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.07.2018]
 71. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncol*. 2014;50(12):1157-64.
 72. Merlano MC. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;28(15_suppl):e16016.
 73. Peron J, Polivka V, Chabaud S, Poupert M, Ceruse P, Ramade A, et al. An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer*. 2014;14:504.
 74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
 75. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.09.2017. 2018 [20.07.2018]; Verfügbar unter:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

76. MSD SHARP & DOHME. Modul 3A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. Stand: 23.07. 2018.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2)	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>				
Methotrexat	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	7-Tage-Zyklus: Methotrexat 40-60 mg/m ² KOF wird 1x wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion gegeben (3)	52 Zyklen	1 Tag je Zyklus

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

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)
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>				
Cetuximab ^a	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	7-Tage-Zyklus: Cetuximab 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (siehe unten Fließtext)	52 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Docetaxel ^a	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten (siehe unten Fließtext)	17 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)
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Mono-Chemotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<p>21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben, oder aber 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle drei Wochen (4)</p> <p>28-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m² KOF wird 1x alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben, oder aber 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle vier Wochen (4)</p>	<p>21-Tage-Zyklus: 17 Zyklen</p> <p>28-Tage-Zyklus: 13 Zyklen</p>	<p>21-Tage-Zyklus: 1 oder 5 Tage je Zyklus</p> <p>28-Tage-Zyklus: 1 oder 5 Tage je Zyklus</p>
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	28-Tage-Zyklus: Carboplatin 400 mg/m ² KOF wird bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion 1x alle vier Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten gegeben (5)	13 Zyklen	1 Tag je Zyklus

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

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)
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4) <u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m ² KOF wird in Kombination mit Cisplatin an Tagen 1-5 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>5-Fluorouracil:</u> 5 Tage je Zyklus

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

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)
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (7).</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4)</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird in Kombination mit Cisplatin an Tagen 1-5 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 52 Zyklen</p> <p><u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 5 Tage je Zyklus</p>

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

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)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: Cisplatin 75 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: 5-Fluorouracil 750 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel und Cisplatin als kontinuierliche Infusion über fünf Tage gegeben</p> <p>Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten (8)</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 4 Zyklen</p> <p><u>Cisplatin:</u> 4 Zyklen</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 4 Zyklen</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 5 Tage je Zyklus</p>

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)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: Cisplatin 100 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 30-180 Minuten gegeben</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel und Cisplatin als kontinuierliche Infusion über vier Tage gegeben</p> <p>Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten (8)</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 3 Zyklen</p> <p><u>Cisplatin:</u> 3 Zyklen</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 3 Zyklen</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 4 Tage je Zyklus</p>

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)
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (7).</p> <p><u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 400 mg/m² KOF wird bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion in Kombination mit 5-Fluorouracil 1x alle drei Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten gegeben (5, 6)</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin an Tagen 1-4 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 52 Zyklen</p> <p><u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 4 Tage pro Zyklus</p>

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

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)
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>				
Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 1,8-2 Gy 5x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9)	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 7-8 Zyklen	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 5 Tage je Zyklus
		<u>Hypo-fraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 2,1-2,2 Gy 5x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9, 10)	<u>Hypo-fraktionierung:</u> 6-7 Zyklen	<u>Hypo-fraktionierung:</u> 5 Tage je Zyklus
		<u>Hyper-fraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 1,1-1,2 Gy 2x täglich mit einer wöchentlichen Gesamtdosis von 10 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9)	<u>Hyper-fraktionierung:</u> 7 Zyklen	<u>Hyper-fraktionierung:</u> 4-5 Tage je Zyklus
Resektion (palliativ)	Patientenindividuell unterschiedlich			

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)
<i>Neue Therapieoptionen</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	14-Tage-Zyklus: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht wird 1x alle zwei Wochen intravenös über 60 Minuten verabreicht (11)	26 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).</p> <p>Gy: Gray; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Bleomycin, Mitomycin und Temoporfin trotz Zulassung für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region bei der Darstellung der Kosten der zVT nicht berücksichtigt. Gemäß G-BA zählt Bleomycin nicht zu den Wirkstoffen, die laut Leitlinie für die vorliegende Indikation empfohlen werden bzw. als regelhafte Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Zudem hat Bleomycin offenbar keinen eindeutigen Stellenwert in der Versorgung (12). Analog zu der Vorgehensweise des G-BA bei der Nutzenbewertung von Nivolumab (12) wird Bleomycin für die Kostendarstellung der zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Auch für Mitomycin und Temoporfin finden sich keine Empfehlungen in den Leitlinien. Analog zum Vorgehen bei Bleomycin werden Mitomycin und Temoporfin daher nicht für die Kostendarstellung berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1, 2).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1, 2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien

Methotrexat

Gemäß Fachinformation ist Methotrexat zur palliativen Monotherapie von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven indiziert. Methotrexat wird in einer Dosierung von 40-60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Bolusinjektion einmal wöchentlich gegeben. Die Dauer der Behandlung ist gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls individuell für jeden Patienten festzulegen (3). In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien

Cetuximab und Docetaxel besitzen zwar in Deutschland keine Zulassung als Monotherapie, werden jedoch auch in Deutschland als Monotherapie eingesetzt und nehmen einen wichtigen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext ein (siehe Abschnitt 3.1.2).

Cetuximab

Gemäß Fachinformation ist Cetuximab zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

- in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,
- in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung

indiziert. Cetuximab wird gemäß Fachinformation in sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion über 120 Minuten verabreicht. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m² KOF bis zur Progression der Erkrankung als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht (7). Es bestehen keine Unterschiede zwischen der Dosierung für eine Monotherapie oder Kombinationstherapie. In der KEYNOTE 040 Studie wird Cetuximab, analog zu dem zuvor

beschriebenen Dosierungsschemata, initial in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten verabreicht; nachfolgend einmal wöchentlich mit einer Dosis von 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (13). Die entspricht der gängigen Praxis (14, 15).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cetuximab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Docetaxel

Docetaxel wird gemäß Fachinformation als Monotherapie oder Kombinationstherapie unabhängig vom Anwendungsgebiet als 60-minütige Infusion alle drei Wochen gegeben (8). Die Dosierung beträgt in der Regel 75 mg/m² KOF, so auch als Induktionschemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren oder bei anderen Plattenepithelkarzinomen wie z. B. dem NSCLC (8). In der KEYNOTE 040 Studie wird Docetaxel als Monotherapie in einer Dosis von 75 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als 60-minütige intravenöse Infusion gegeben (13).

Eine Empfehlung für die Dauer der Monotherapie liegt nicht vor. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien

Cisplatin

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin angewendet zur Behandlung des:

- fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich.

Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

Die Cisplatinosis ist abhängig von der Grunderkrankung, der zu erwartenden Reaktion und ob Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet wird. Für die Monotherapie werden die beiden folgenden Dosierungsregime empfohlen:

- Einzeldosis von 50-120 mg/m² KOF alle drei bis vier Wochen;
- 15-20 mg/m² pro Tag über fünf Tage alle drei bis vier Wochen (4).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cisplatin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Carboplatin

Gemäß Fachinformation ist Carboplatin allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches angezeigt. Carboplatin wird in der Monotherapie bei nicht

vorbehandelten Patienten mit normaler Nierenfunktion in einer Dosierung von 400 mg/m^2 KOF einmal alle vier Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten gegeben (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Carboplatin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien

Cisplatin + 5-Fluorouracil

Wird Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet, so ist die Cisplatindosis zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m^2 oder mehr, einmal alle drei Wochen (4, 6).

Gemäß Fachinformation ist 5-Fluorouracil für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches

- bei nicht vorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren,
- bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung

indiziert (6). In Kombination mit Cisplatin wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cisplatin und 5-Fluorouracil nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Cetuximab wird bei sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m^2 KOF bis zur Progression der Erkrankung als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht (7). Cisplatin wird bei einer Kombinationschemotherapie in einer Dosierung von 20 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion alle drei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben (4, 6). In Kombination mit Cisplatin wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cetuximab, Cisplatin und 5-Fluorouracil nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

angezeigt. Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m^2 KOF als 60-minütige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m^2 KOF über eine Stunde an Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m^2 KOF pro Tag als kontinuierliche Infusion über fünf Tage. Dieses Regime wird alle drei Wochen für vier Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten (8).

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Bei der Induktionstherapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom (nicht resezierbar, geringe Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und angestrebter Organerhalt) im Kopf-Hals-Bereich beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m^2 KOF als 60-minütige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von Cisplatin 100 mg/m^2 KOF, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 5-Fluorouracil 1.000 mg/m^2 pro Tag von Tag 1 bis 4. Dieses Regime wird alle drei Wochen für drei Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten (8).

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Carboplatin wird bei nicht vorbehandelten Patienten mit normaler Nierenfunktion in einer Dosierung von 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten gegeben (5). In Kombination mit Carboplatin wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Zyklus gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Carboplatin und 5-Fluorouracil nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Cetuximab wird bei sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m^2 KOF bis zur Progression der Erkrankung als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht (7). Carboplatin wird bei nicht vorbehandelten Patienten mit normaler Nierenfunktion in einer Dosierung von 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten gegeben (5). In Kombination mit Carboplatin wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Zyklus gegeben (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cetuximab, Carboplatin und 5-Fluorouracil nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Nicht-medikamentöse Therapien

Strahlentherapie (palliativ)

Gemäß der S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ gibt es bisher keine Empfehlungen für eine optimale Dosierung oder einen optimalen Zeitplan einer palliativen Strahlentherapie, die im Rahmen klinischer Studien ermittelt werden konnten (9). Die Leitlinie empfiehlt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) um die strahlenbedingte Toxizität ohne den Verlust über die lokale Tumorkontrolle zu minimieren. Die IMRT kann gemäß Leitlinie auch in der Zweitbestrahlung, etwa zur Behandlung eines Rezidivtumors, indiziert sein (9). Die Leitlinie der ESMO erwähnt neben der IMRT noch die 3D-Hochvoltstrahlentherapie (3D-CTR) als mögliches Bestrahlungsverfahren (16).

Die S3-Leitlinie unterscheidet zudem zwischen mehreren Bestrahlungsmodalitäten: der konventionellen Fraktionierung, der Hypofraktionierung und der Hyperfraktionierung (9). Bei der konventionellen Fraktionierung wird die Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8-2 Gy, fünfmal pro Woche verteilt (9). Es ergibt sich somit eine Anzahl an sieben einwöchigen Zyklen. Im Falle der Hypofraktionierung fällt die Dosierung mit 2,1-2,2 Gy pro Behandlung höher aus als bei der konventionellen Fraktionierung (10). Insgesamt werden sechs bis sieben einwöchige Zyklen benötigt. Bei der Hyperfraktionierung wird mit geringeren, dafür aber zahlreicheren Einzeldosen bestrahlt. Die typische Dosierung beträgt 1,1-1,2 Gy, zweimal täglich und fünfmal pro Woche (9). Die Zyklenzahl beträgt sieben einwöchige Zyklen.

Resektion (palliativ)

Eine palliative Resektion kann gerechtfertigt sein, wenn durch eine Verringerung der Tumormasse eine Symptomverbesserung, besonders eine Schmerzreduktion, Verringerung von Blutungen oder eine Verbesserung der Atmung erwartet werden kann. Es kann auch eine palliative Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden (9). Ein standardmäßiger Behandlungsmodus bzw. eine standardmäßige Behandlungsdauer können nicht abgeschätzt werden. Der G-BA erläutert, dass konkret entstehende Kosten bei der Durchführung einer palliativen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig sind, u. a. von der Lokalisation des Tumors sowie der ausgewählten operativen Vorgehensweise. Konkrete Kosten für eine palliative Resektion seien daher nicht zu beziffern. Die Kosten einer palliativen Resektion sind patientenindividuell unterschiedlich (12).

Neue Therapieoptionen

Nivolumab

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert. Nivolumab wird in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht intravenös alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben (11). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Nivolumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	17 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>			
Methotrexat	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	7-Tage-Zyklus: Methotrexat 40-60 mg/m ² KOF wird 1x wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion gegeben (3)	52 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>			
Cetuximab ^b	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	7-Tage-Zyklus: Cetuximab 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten	52 ^a
Docetaxel ^b	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten	17 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<p>21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben, oder aber 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle drei Wochen (4)</p> <p>28-Tage-Zyklus: Cisplatin 50-120 mg/m² KOF wird 1x alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben, oder aber 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle vier Wochen (4)</p>	<p>21-Tage-Zyklus: 17 oder 85^a</p> <p>28-Tage-Zyklus: 13 oder 65^a</p>
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	28-Tage-Zyklus: Carboplatin 400 mg/m ² KOF wird bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion 1x alle vier Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten gegeben (5)	13 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Kombinationstherapien</i>			
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m ² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4) <u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m ² KOF wird in Kombination mit Cisplatin an Tagen 1-5 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>5-Fluorouracil:</u> 85 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Cetuximab:</u> Cetuximab wird 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (7).</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 20 mg/m² KOF wird 1x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4)</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird in Kombination mit Cisplatin an Tagen 1-5 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 52^a</p> <p><u>Cisplatin:</u> 17^a</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 85^a</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: Cisplatin 75 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 4 Zyklen: 5-Fluorouracil 750 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel und Cisplatin als kontinuierliche Infusion über fünf Tage gegeben</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 4</p> <p><u>Cisplatin:</u> 4</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 20</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben</p> <p><u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: Cisplatin 100 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel 1x an Tag 1 als intravenöse Infusion über 30-180 Minuten gegeben</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus, insgesamt 3 Zyklen: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird nach der Gabe von Docetaxel und Cisplatin als kontinuierliche Infusion über vier Tage gegeben</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 3</p> <p><u>Cisplatin:</u> 3</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 12</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 400 mg/m² KOF wird bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion in Kombination mit 5-Fluorouracil 1x alle drei Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten gegeben (5, 6)</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin an Tagen 1-4 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)</p>	<p><u>Carboplatin:</u> 17^a</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 68^a</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Cetuximab:</u> 7-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1x in der Initialdosis mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, und danach 1x wöchentlich mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (7).</p> <p><u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 400 mg/m² KOF wird bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion in Kombination mit 5-Fluorouracil 1x alle drei Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten gegeben (5, 6)</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin an Tagen 1-4 als Dauerinfusion gegeben (Wiederholung alle drei Wochen) (6)</p>	<p><u>Cetuximab:</u> 52^a</p> <p><u>Carboplatin:</u> 17^a</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 68^a</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>			
Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 1,8-2 Gy 5x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9) <u>Hypofraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 2,1-2,2 Gy 5x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9, 10) <u>Hyperfraktionierung:</u> 7-Tage-Zyklus: 1,1-1,2 Gy 2x täglich mit einer wöchentlichen Gesamtdosis von 10 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (9)	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 35-39 ^c <u>Hypofraktionierung:</u> 32-33 ^d <u>Hyperfraktionierung:</u> 29-32 ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Resektion (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Neue Therapieoptionen</i>			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	14-Tage-Zyklus: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht wird 1x alle zwei Wochen intravenös über 60 Minuten verabreicht (11)	26 ^a
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>b: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).</p> <p>c: Ausgehend von einer Tagesdosis von 1,8 Gy entspricht die Anzahl an Behandlungstagen bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy 39 Tage; bei einer Tagesdosis von 2,0 Gy ergeben sich 35 Behandlungstage.</p> <p>d: Ausgehend von einer Tagesdosis von 2,1 Gy entspricht die Anzahl an Behandlungstagen bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy 33 Tage; bei einer Tagesdosis von 2,2 Gy ergeben sich 32 Behandlungstage.</p> <p>e: Ausgehend von einer Tagesdosis von 2,2 Gy (zweimal täglich 1,1 Gy) entspricht die Anzahl an Behandlungstagen bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy 32 Tage; bei einer Tagesdosis von 2,4 Gy (zweimal täglich 1,2 Gy) ergeben sich 29 Behandlungstage.</p> <p>Gy: Gray; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Anzahl an Behandlungstagen pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel***Pembrolizumab***

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Pembrolizumab erfolgt laut Fachinformation am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (1, 2). Die Therapie ist laut Fachinformation von Pembrolizumab zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Der Behandlungszyklus von 21 Tagen entspricht dabei 17 Zyklen innerhalb eines Jahres. Die einmalige Gabe von Pembrolizumab innerhalb dieses Zeitraumes entspricht somit 17 Behandlungstagen im Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien***Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien******Methotrexat***

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Pembrolizumab erfolgt laut Fachinformation am ersten Tag eines einwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Bolusinjektion (3). Die Therapie ist laut Fachinformation von Methotrexat zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 52 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr.

In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien

Cetuximab und Docetaxel besitzen zwar in Deutschland keine Zulassung als Monotherapie, werden jedoch auch in Deutschland als Monotherapie eingesetzt und nehmen einen wichtigen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext ein (siehe Abschnitt 3.1.2).

Cetuximab

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Cetuximab erfolgt am ersten Tag eines einwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion. Eine Empfehlung für die Dauer der Monotherapie mit Cetuximab liegt nicht vor, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 52 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr.

Docetaxel

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Docetaxel erfolgt am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion. Eine Empfehlung für die Dauer der Monotherapie mit Docetaxel liegt nicht vor, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstage im Jahr.

Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien*Cisplatin*

Die zugrunde gelegte Therapie mit Cisplatin erfolgt laut Fachinformation

- am ersten Tag eines drei- oder vierwöchigen Zyklus, oder aber
- an den Tagen 1-5 eines drei- oder vierwöchigen Zyklus (4).

Die Therapie ist laut Fachinformation von Cisplatin zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 13 oder 17 Zyklen, also maximal 13-17 Behandlungstage im Jahr, oder aber je fünf Tagen in 13 oder 17 Zyklen, also maximal 65-85 Behandlungstage im Jahr.

Carboplatin

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Carboplatin erfolgt laut Fachinformation am ersten Tag eines vierwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (5). Die Therapie ist laut Fachinformation von Carboplatin zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 13 Zyklen, also maximal 13 Behandlungstage im Jahr.

Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien*Cisplatin + 5-Fluorouracil*

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (4, 6). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion (6). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Cisplatin und 5-Fluorouracil zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cisplatin je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je fünf Tagen in 17 Zyklen, also maximal 85 Behandlungstage im Jahr.

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cetuximab am ersten Tag eines einwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (7). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (4, 6). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion (6). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Cetuximab, Cisplatin und 5-Fluorouracil zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cetuximab je einem Tag in 52 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Cisplatin entspricht die

Behandlungsdauer je einen Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je fünf Tagen in 17 Zyklen, also maximal 85 Behandlungstage im Jahr.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Docetaxel und Cisplatin am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (8). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als kontinuierliche intravenöse Infusion (8). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Docetaxel auf vier Zyklen begrenzt. Im Falle von Docetaxel und Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer je einen Tag in vier Zyklen, also maximal vier Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je fünf Tagen in vier Zyklen, also maximal 20 Behandlungstage im Jahr.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Docetaxel und Cisplatin am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (8). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als kontinuierliche intravenöse Infusion (8). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Docetaxel auf drei Zyklen begrenzt. Im Falle von Docetaxel und Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer je einen Tag in drei Zyklen, also maximal drei Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je vier Tagen in drei Zyklen, also maximal 12 Behandlungstage im Jahr.

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Carboplatin am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (5). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion kontinuierlich (6). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Carboplatin und 5-Fluorouracil zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Carboplatin je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je vier Tagen in 17 Zyklen, also maximal 68 Behandlungstage im Jahr.

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cetuximab am ersten Tag eines einwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (7). Bei Carboplatin erfolgt die Behandlung am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (5). Bei 5-Fluorouracil erfolgt die Behandlung an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion kontinuierlich (6). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation von Cetuximab, Carboplatin und 5-Fluorouracil zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cisplatin je einem Tag in 52 Zyklen, also

maximal 52 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Carboplatin entspricht die Behandlungsdauer je einem Tagen in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-Fluorouracil entspricht die Behandlungsdauer je vier Tagen in 17 Zyklen, also maximal 68 Behandlungstage im Jahr.

Nicht-medikamentöse Therapien

Strahlentherapie (palliativ)

Gemäß der S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ erfolgt die Behandlung mittels Strahlentherapie im Falle einer konventionellen Fraktionierung an den Tagen eins bis fünf eines einwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung wird bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy fortgeführt. Die Behandlungsdauer entspricht, abhängig von der Tagesdosis, bei der konventionellen Fraktionierung je fünf Tagen in ca. 7-8 Zyklen, also maximal ca. 35-39 Behandlungstage im Jahr bei einer jeweiligen Tagesdosis von 2,0 Gy bzw. 1,8 Gy (9).

Gemäß der S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ und gemäß der gängigen Praxis in Kliniken (10) erfolgt die Behandlung mittels Strahlentherapie im Falle einer Hypofraktionierung an den Tagen eins bis fünf eines einwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung wird bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy fortgeführt. Die Behandlungsdauer entspricht, abhängig von der Tagesdosis, bei der Hypofraktionierung je fünf Tagen in ca. 6-7 Zyklen, also maximal ca. 32-33 Behandlungstage im Jahr bei einer jeweiligen Tagesdosis von 2,2 Gy bzw. 2,1 Gy (9).

Gemäß der S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ erfolgt die Behandlung mittels Strahlentherapie im Falle einer Hyperfraktionierung zweimal täglich innerhalb eines einwöchigen Behandlungszyklus bis zum Erreichen der wöchentlichen Dosis von 10 Gy. Die Behandlung wird bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy fortgeführt. Die Behandlungsdauer entspricht, abhängig von der Tagesdosis, bei der Hyperfraktionierung je vier bis fünf Tagen in ca. 7 Zyklen, also maximal ca. 29-32 Behandlungstage im Jahr bei einer jeweiligen Tagesdosis von 2,2 Gy (zweimal täglich 1,1 Gy) bzw. 2,4 Gy (zweimal täglich 1,2 Gy) (9).

Resektion (palliativ)

Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr im Falle einer palliativen Resektion fällt in Abhängigkeit der patientenindividuellen Faktoren und des Krankheitsverlaufs unterschiedlich aus.

Neue Therapieoptionen

Nivolumab

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Nivolumab erfolgt laut Fachinformation am ersten Tag eines zweiwöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (11). Die Therapie ist laut Fachinformation von Nivolumab zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die

Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 26 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstage im Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	17 ^a	200 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>				
Methotrexat	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	52 ^a	40-60 mg/m ² KOF <u>Niedrigste Dosis:</u> 2 Durchstechflaschen à 50 mg <u>Höchste Dosis:</u> 1 Durchstechflasche à 25 mg plus 2 Durchstechflaschen à 50 mg	<u>Niedrigste Dosis:</u> 52 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 104 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.200 mg <u>Höchste Dosis:</u> 52 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 25 mg + 2 Durchstechflaschen à 50 mg), Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 25 mg + 104 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.500 mg <u>Spanne</u> <u>Jahresverbrauch:</u> 5.200-6.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>				
Cetuximab ^b	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	52 ^a	<u>Initialdosis:</u> 400 mg/m ² KOF 3 Durchstechflaschen à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 500 mg <u>Wöchentliche Dosis:</u> 250 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 500 mg	<u>Initialdosis:</u> 1 Zyklus x (3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg <u>Wöchentliche Dosis:</u> 51 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.300 mg
Docetaxel ^b	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	17 ^a	75 mg/m ² KOF 2 Durchstechflaschen à 80 mg	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	21-Tage-Zyklus: 17 oder 85 ^a 28-Tage-Zyklus: 13 oder 65 ^a	50-120 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg plus 2 Durchstechflaschen à 100 mg 15-20 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg	<u>Untergrenze</u> 13 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 13 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.300 mg <u>Obergrenze</u> 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 85 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.250 mg <u>Spanne</u> <u>Jahresverbrauch:</u> 1.300-4.250 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	13 ^a	400 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg plus 1 Durchstechflasche à 600 mg	13 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 600 mg), Gesamtverbrauch = 13 Durchstechflaschen à 50 mg, 13 Durchstechflaschen à 150 mg, 13 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.400 mg
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>5-Fluorouracil:</u> 85 ^a	<u>Cisplatin:</u> 20 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 1.000 mg/m ² KOF 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 170.000 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Cetuximab:</u> 52^a</p> <p><u>Cisplatin:</u> 17^a</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 85^a</p>	<p><u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 400 mg/m² KOF 3 Durchstechflaschen à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 500 mg</p> <p><i>Wöchentliche Dosis:</i> 250 mg/m² KOF 1 Durchstechflasche à 500 mg</p> <p><u>Cisplatin:</u> 20 mg/m² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 1.000 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg</p>	<p><u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 1 Zyklus x (3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg</p> <p><i>Wöchentliche Dosis:</i> 51 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.300 mg</p> <p><u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 170.000 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Docetaxel:</u> 4 <u>Cisplatin:</u> 4 <u>5-Fluorouracil:</u> 20	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² KOF 2 Durchstechflaschen à 80 mg <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 100 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 750 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 500 mg plus 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	<u>Docetaxel:</u> 4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 640 mg <u>Cisplatin:</u> 4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 50 mg + 4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 4 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 1.000 mg), Gesamtverbrauch = 20 Durchstechflaschen à 500 mg + 20 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 30.000 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<p><u>Docetaxel:</u> 3</p> <p><u>Cisplatin:</u> 3</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 12</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 75 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 80 mg</p> <p><u>Cisplatin:</u> 100 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 100 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 1.000 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg</p>	<p><u>Docetaxel:</u> 3 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 480 mg</p> <p><u>Cisplatin:</u> 3 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 3 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 24.000 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>5-Fluorouracil:</u> 68 ^a	<u>Carboplatin:</u> 400 mg/m ² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg plus 1 Durchstechflasche à 600 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 1.000 mg/m ² KOF 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 600 mg), Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg, 17 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.600 mg <u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen x 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 136.000 mg
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Cetuximab:</u> 52 ^a	<u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 400 mg/m ² KOF 3 Durchstechflaschen à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 500 mg <i>Wöchentliche Dosis:</i> 250 mg/m ² KOF	<u>Cetuximab:</u> <i>Initialdosis:</i> 1 Zyklus x (3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg <i>Wöchentliche Dosis:</i> 51 Zyklen x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<p><u>Carboplatin:</u> 17^a</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 68^a</p>	<p>1 Durchstechflasche à 500 mg</p> <p><u>Carboplatin:</u> 400 mg/m² KOF 1 Durchstechflasche à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg plus 1 Durchstechflasche à 600 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 1.000 mg/m² KOF 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg</p>	<p>1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 26.300 mg</p> <p><u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 600 mg), Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg, 17 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.600 mg</p> <p><u>5-Fluorouracil:</u> 17 Zyklen x 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 136.000 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>				
Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> 35-39 <u>Hypofraktionierung:</u> 32-33 <u>Hyperfraktionierung:</u> 29-32	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> n. a. <u>Hypofraktionierung:</u> n. a. <u>Hyperfraktionierung:</u> n. a.	<u>Konventionelle Fraktionierung:</u> n. a. <u>Hypofraktionierung:</u> n. a. <u>Hyperfraktionierung:</u> n. a.
Resektion (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	n. a.	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Neue Therapieoptionen</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	26 ^a	3 mg/kg 1 Durchstechflasche à 40 mg plus 2 Durchstechflaschen à 100 mg	26 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 40 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>B: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und den zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-8, 11) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Bei Arzneimitteln, die nach Körpergewicht patientenindividuell dosiert werden, wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland von 76,3 kg nach den

Angaben des Mikrozensus 2013 (17) zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient herangezogen.

Bei Arzneimitteln, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und –gewicht des Mikrozensus 2013 hinzugezogen (17) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (18). 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 (19). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF für Frauen und Männer berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2013 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 165 cm und bei 178 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,4 kg und bei Männern 84,3 kg aufgeführt (17).

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

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

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

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

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

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

$$O(\text{♀/♂}) = (1,74927654 \text{ m}^2 + 2,02180619 \text{ m}^2)/2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,885541365 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,89 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden kann.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen (1, 2). Mit einer Packungsgröße von 50 bzw. 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen à 100 mg pro Zyklus benötigt. Die Durchstechflaschen werden für die erforderliche Dosis pro Behandlung komplett verbraucht, womit sich bei der Behandlung mit Pembrolizumab kein Verwurf ergibt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien***Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien****Methotrexat*

Gemäß der Fachinformation von Methotrexat wird eine Dosierung von 40-60 mg/m² KOF zu Beginn jedes einwöchigen Zyklus empfohlen (3). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 75,6-113,4 mg Methotrexat verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 25, 50, 1.000 und 5.000 mg Methotrexat je Durchstechflasche werden bei einer Dosierung von 40 mg/m² KOF zwei Durchstechflaschen à 50 mg pro Zyklus benötigt. Bei einer Dosierung von 60 mg/m² KOF werden eine Durchstechflasche à 25 mg und zwei Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Bei maximal 52 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch bei einer Dosierung von 40 mg/m² KOF auf 104 Durchstechflaschen à 50 mg; bei einer Dosierung von 60 mg/m² KOF auf 52 Durchstechflaschen à 25 mg und 104 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient.

In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien*Cetuximab*

Cetuximab ist in Deutschland nicht in der Monotherapie zugelassen, spielt jedoch im deutschen Versorgungskontext eine Rolle (siehe Abschnitt 3.1.2). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden bei einer Initialdosis von 400 mg/m² KOF 756 mg Cetuximab verabreicht, gefolgt von einer wöchentlichen Gabe von 472,5 mg Cetuximab, was einer wöchentlichen Dosierung von 250 mg/m² KOF entspricht. Mit einer Packungsgröße von 100 bzw. 500 mg Cetuximab pro Durchstechflasche werden, unter Berücksichtigung des Verwurfs, für die Initialdosis drei Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Pro weiteren wöchentlichen Zyklus wird eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Bei maximal 52 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg.

Docetaxel

Docetaxel ist in Deutschland ebenfalls nicht als Monotherapie zugelassen, spielt jedoch als Monotherapie im deutschen Versorgungskontext eine Rolle (siehe Abschnitt 3.1.2). Bei einer Dosierung von Docetaxel von 75 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus werden bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² pro Zyklus 141,75 mg Docetaxel verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 20, 80 bzw. 140 mg Docetaxel je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen à 80 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34 Durchstechflaschen à 80 mg.

Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien*Cisplatin*

Gemäß der Fachinformation von Cisplatin werden in der Monotherapie folgende Dosierungsregime empfohlen:

- 50-120 mg/m² KOF zu Beginn jedes drei- oder vierwöchigen Zyklus, oder aber
- 15-20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage alle drei bis vier Wochen (4).

Untergrenze des Verbrauchs (Minimalverbrauch): 50 mg/m² KOF zu Beginn jedes vierwöchigen Zyklus

Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 94,5 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je Durchstechflasche wird eine Durchstechflasche à 100 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 13 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 13 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient.

Obergrenze des Verbrauchs (Maximalverbrauch): 50 mg/m² KOF an Tagen 1-5 zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus

Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 37,8 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je Durchstechflasche wird eine Durchstechflasche à 50 mg pro Behandlungstag benötigt (5 Durchstechflaschen à 50 mg pro Zyklus). Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 85 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient.

Carboplatin

Gemäß der Fachinformation von Carboplatin wird eine Dosierung von 400 mg/m² KOF zu Beginn jedes vierwöchigen Zyklus empfohlen (5). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 756 mg Carboplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 50, 150, 450 bzw. 600 mg Carboplatin je Durchstechflasche werden eine Durchstechflasche à 50 mg, eine Durchstechflasche à 150 mg und eine Durchstechflasche à 600 mg benötigt. Bei maximal 13 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 13 Durchstechflaschen à 50 mg, 13 Durchstechflaschen à 150 mg und 13 Durchstechflaschen à 600 mg pro Patient.

Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien*Cisplatin + 5-Fluorouracil*

Gemäß der Fachinformation von Cisplatin wird in der Kombinationstherapie eine Dosierung von 20 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen (4, 6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 37,8 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je

Durchstechflasche wird eine Durchstechflasche à 50 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 17 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von 5-Fluorouracil wird in Kombination mit Cisplatin eine Dosierung von 1.000 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über fünf Tage empfohlen (6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 9.450 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden fünfmal zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß der Fachinformation von Cetuximab wird Cetuximab in sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis von Cetuximab beträgt 400 mg/m² KOF. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m² KOF verabreicht (7). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² wird eine Initialdosis von 756 mg Cetuximab verabreicht, gefolgt von einer wöchentlichen Gabe von 472,5 mg Cetuximab. Mit einer Packungsgröße von 100 bzw. 500 mg Cetuximab pro Durchstechflasche werden, unter Berücksichtigung des Verwurfs, für die Initialdosis drei Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Pro weiteren wöchentlichen Zyklus wird eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Bei maximal 52 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg.

Gemäß der Fachinformation von Cisplatin wird in der Kombinationstherapie eine Dosierung von 20 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen (4, 6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 37,8 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je Durchstechflasche wird eine Durchstechflasche à 50 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 17 Durchstechflaschen à 50 mg.

Gemäß der Fachinformation von 5-Fluorouracil wird in Kombination mit Cisplatin eine Dosierung von 1.000 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über fünf Tage empfohlen (6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 9.450 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden fünfmal zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von einer Strahlentherapie, eine Dosierung von 75 mg/m² KOF Docetaxel zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen, bei einer Anzahl an 4 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 141,75 mg Docetaxel verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 20, 80, bzw. 140 mg Docetaxel je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen à 80 mg pro Zyklus benötigt. Bei 4 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 8 Durchstechflaschen à 80 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für Cisplatin in Kombination mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von einer Strahlentherapie, eine Dosierung von 75 mg/m² KOF Cisplatin zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen, bei einer Anzahl an 4 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 141,75 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je Durchstechflasche werden eine Durchstechflasche à 50 mg und eine Durchstechflasche à 100 mg pro Zyklus benötigt. Bei 4 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für 5-Fluorouracil in Kombination mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von einer Strahlentherapie, eine Dosierung von 750 mg/m² KOF 5-Fluorouracil zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über fünf Tage empfohlen, bei einer Anzahl an 4 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 7.087,5 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden fünfmal eine Durchstechflaschen à 500 mg und fünfmal eine Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei 4 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 20 Durchstechflaschen à 500 mg und 20 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von einer Chemoradiotherapie, eine Dosierung von 75 mg/m² KOF Docetaxel zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen, bei einer Anzahl an 3 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 141,75 mg Docetaxel verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 20, 80, bzw. 140 mg Docetaxel je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen à 80 mg pro Zyklus benötigt. Bei 3 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 6 Durchstechflaschen à 80 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für Cisplatin in Kombination mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von einer Chemoradiotherapie, eine Dosierung von 100 mg/m² KOF Cisplatin zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus empfohlen, bei einer Anzahl an

3 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von $1,89 \text{ m}^2$ werden pro Zyklus 189 mg Cisplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 10, 25, 50 bzw. 100 mg Cisplatin je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen à 100 mg pro Zyklus benötigt. Bei 3 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 6 Durchstechflaschen à 100 mg.

Gemäß der Fachinformation von Docetaxel wird für 5-Fluorouracil in Kombination mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von einer Chemoradiotherapie, eine Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF 5-Fluorouracil zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über vier Tage empfohlen, bei einer Anzahl an 3 Zyklen (8). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von $1,89 \text{ m}^2$ werden pro Zyklus 7.560 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden viermal zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei 3 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß der Fachinformation von Carboplatin wird eine Dosierung von 400 mg/m^2 KOF zu Beginn jedes Zyklus empfohlen (5). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von $1,89 \text{ m}^2$ werden pro Zyklus 756 mg Carboplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 50, 150, 450 bzw. 600 mg Carboplatin je Durchstechflasche werden eine Durchstechflasche à 50 mg, eine Durchstechflasche à 150 mg und eine Durchstechflasche à 600 mg benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg und 17 Durchstechflaschen à 600 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von 5-Fluorouracil wird in Kombination mit Carboplatin eine Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über vier Tage empfohlen (6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von $1,89 \text{ m}^2$ werden pro Zyklus 7.560 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden acht Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Gemäß der Fachinformation von Cetuximab wird Cetuximab in sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis von Cetuximab beträgt 400 mg/m^2 KOF. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m^2 KOF verabreicht (7). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von $1,89 \text{ m}^2$ wird eine Initialdosis von 756 mg Cetuximab verabreicht, gefolgt von einer wöchentlichen Gabe von 472,5 mg Cetuximab. Mit einer Packungsgröße von 100 bzw. 500 mg Cetuximab pro Durchstechflasche werden, unter Berücksichtigung des Verwurfs, für die Initialdosis drei Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Pro weiteren wöchentlichen Zyklus

wird eine Durchstechflasche à 500 mg benötigt. Bei maximal 52 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg.

Gemäß der Fachinformation von Carboplatin wird eine Dosierung von 400 mg/m² KOF zu Beginn jedes Zyklus empfohlen (5). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 756 mg Carboplatin verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 50, 150, 450 bzw. 600 mg Carboplatin je Durchstechflasche werden eine Durchstechflasche à 50 mg, eine Durchstechflasche à 150 mg und eine Durchstechflasche à 600 mg benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg und 17 Durchstechflaschen à 600 mg pro Patient.

Gemäß der Fachinformation von 5-Fluorouracil wird in Kombination mit Carboplatin eine Dosierung von 1.000 mg/m² KOF zu Beginn jedes dreiwöchigen Zyklus über vier Tage empfohlen (6). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Erwachsenen von 1,89 m² werden pro Zyklus 7.560 mg 5-Fluorouracil verabreicht. Mit einer Packungsgröße von 250, 500, 1.000 bzw. 5.000 mg 5-Fluorouracil je Durchstechflasche werden acht Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient.

Neue Therapieoptionen

Nivolumab

Gemäß der Fachinformation von Nivolumab wird eine Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht zu Beginn jedes zweiwöchigen Zyklus empfohlen (11). Ein erwachsener Patient erhält bei einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg (17) pro Zyklus 228,9 mg Nivolumab. Mit einer Packungsgröße von 40 bzw. 100 mg Nivolumab je Durchstechflasche werden eine Durchstechflasche à 40 mg und zwei Durchstechflaschen à 100 mg pro Zyklus benötigt. Bei maximal 26 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der

Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.646,13 €	1.553,62 € (1,77 €; 90,74 €)
	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.234,94 €	3.051,69 € (1,77 €; 181,48 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Methotrexat	METHOTREXAT „LEDERLE“ 25 mg 1 Stück: Festbetrag = 35,46 € 10 Stück: Festbetrag = 255,37 €	31,75 € (1,77 €; 1,94 €) 234,27 € (1,77 €; 19,33 €)
	METHOTREXAT „LEDERLE“ 50 mg 1 Stück: Festbetrag = 46,81 € 10 Stück: Festbetrag = 368,75 €	42,21 € (1,77 €; 2,83 €) 338,68 € (1,77 €; 28,30 €)
	METHOTREXAT „LEDERLE“ 1.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 196,97 €	180,49 € (1,77 €; 14,71 €)
	METHOTREXAT „LEDERLE“ 5.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 461,57 €	459,80 € (1,77 €)
Cetuximab	ERBITUX® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 301,68 €	281,68 € (1,77 €; 16,09 €; 2,14 €)
	ERBITUX® 500 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.464,46 €	1.371,51 € (1,77 €; 80,47 €; 10,71 €)
Docetaxel	TAXCEUS® 20 mg 1 Stück: Taxe-VK = 172,35 €	162,92 € (1,77 €; 7,66 €)
	TAXCEUS® 80 mg 1 Stück: Taxe-VK = 659,01 €	626,49 € (1,77 €; 30,75 €)
	TAXCEUS® 140 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.145,68 €	1.090,06 € (1,77 €; 53,85 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin ^f	CISPLATIN ACCORD 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 17,20 €	15,13 € (1,77 €; 0,30 €)
	CISPLATIN NEOCORP® 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 18,27 €	16,15 € (1,77 €; 0,35 €)
	CISPLATIN ACCORD 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,37 €	43,87 € (1,77 €; 1,73 €)
	CISPLATIN NEOCORP® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,40 €	41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)
	CISPLATIN ACCORD 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 76,26 €	71,39 € (1,77 €; 3,10 €)
	CISPLATIN NEOCORP® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,80 €	72,81 € (1,77 €; 3,46 €; 5,76 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN ONKOVIS 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,38 €	31,50 € (1,77 €; 1,11 €)
	CARBOPLATIN ONKOVIS 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 82,93 €	77,75 € (1,77 €; 3,41 €)
	CARBOPLATIN ONKOVIS 450 mg 1 Stück: Taxe-VK = 228,46 €	216,37 € (1,77 €; 10,32 €)
	CARBOPLATIN ONKOVIS 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,52 €	285,01 € (1,77 €; 13,74 €)
5-Fluorouracil	BENDA-5 FU 250 mg 1 Stück: Festbetrag = 12,55 €	10,33 € (1,77 €; 0,45 €)
	BENDA-5 FU 500 mg 1 Stück: Festbetrag = 13,83 €	11,57 € (1,77 €; 0,49 €)
	BENDA-5 FU 1.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 16,34 €	13,92 € (1,77 €; 0,65 €)
	BENDA-5 FU 5.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 33,69 €	31,92 € (1,77 €)
Strahlentherapie (palliativ) ^g	n. a.	n. a.
Resektion (palliativ) ^g	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Neue Therapieoptionen</i>		
Nivolumab	OPDIVO® 40 mg 1 Stück: Taxe-VK = 523,06 €	492,94 € (1,77 €; 28,35 €)
	OPDIVO® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.291,17 €	1.218,52 € (1,77 €; 70,88 €)
<p>a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. e: Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V. f: CISPLATIN NEOCORP® stellt das wirtschaftlichste Präparat für das Therapieregime Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie, dar. Für alle restlichen Therapieregime stellt CISPLATIN ACCORD das wirtschaftlichste Präparat dar. g: Angaben zu den Kosten der nicht-medikamentösen Vergleichstherapien werden im weiteren Verlauf von Abschnitt 3.3.3 erläutert. Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-24 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15. Juli 2018 (20). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-23) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-24) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (1, 2). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit je 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 1.646,13 € für eine Packung mit 100 mg (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 4 ml à 25 mg/ml) 3.234,94 €

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab pro Patient

Bezeichnung	KEYTRUDA® (Pembrolizumab)	
	50 mg (1 Stück)	100 mg (25 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	1.646,13 €	3.234,94 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-90,74 €	-181,48 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	1.553,62 €	3.051,69 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(3.051,69 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen = 103.757,46 €	
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

- 1.553,62 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 3.051,69 € für die 100 mg (4 ml à 25 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Pembrolizumab werden pro Patient und Behandlungszyklus 200 mg gegeben (1, 2). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zwei Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 103.757,46 € pro Patient.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien

Methotrexat

Methotrexat ist als Injektionslösung erhältlich (3). Der Festbetrag für eine Packung Methotrexat (METHOTREXAT „LEDERLE“) mit 25 mg (1 ml à 25 mg, 1 Stück) beträgt 35,46 € für eine Packung mit 25 mg (1 ml à 25 mg, 10 Stück), 255,37 € (1 Stück à 25,54 €) für eine Packung mit 50 mg (2 ml à 25 mg/ml, 1 Stück), 46,81 € für eine Packung mit 50 mg (2 ml à 25 mg/ml, 10 Stück), 368,75 € (1 Stück à 36,88 €) für eine Packung mit 1.000 mg (40 ml à 25 mg/ml) und 196,97 € für eine Packung 5.000 mg (200 ml à 25 mg/ml oder 10 ml à 100 mg/ml) 461,57 €. In den Wirkstärken 25 mg und 50 mg ist der Preis pro Stück in der Packungsgröße 10 Stück wirtschaftlicher als in der Packungsgröße 1 Stück. Folglich wird für die entsprechenden Wirkstärken der günstigere Stückpreis der 10-Stück-Packung zur Kostendarstellung herangezogen.

Tabelle 3-26: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat pro Patient

Bezeichnung	METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat)					
	25 mg (25 mg/ml) (1 Stück)	25 mg (25 mg/ml) (10 Stück)	50 mg (25 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (25 mg/ml) (10 Stück)	1.000 mg (25 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (25 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	35,46 €	255,37 €	46,81 €	368,75 €	196,97 €	461,57 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	1,94 €	19,33 €	2,83 €	28,30 €	14,71 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,75 €	234,27 €	42,21 €	338,68 €	180,49 €	459,80 €
Maximale Arzneimittelkosten						
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV- Perspektive	<u>Niedrigste Dosis (40 mg/m² KOF)^a</u> : (33,87 € x 2 Gaben) x 52 Zyklen = 3.522,27 €					
	<u>Höchste Dosis (60 mg/m² KOF)^a</u> : ([23,43 € x 1 Gabe] + [33,87 € x 2 Gaben]) x 52 Zyklen = 4.740,48 €					
	<u>Spanne</u> : 3.522,27 € - 4.740,48 €					
a: Rechnung basierend auf dem günstigeren Festbetragspreis pro Einzelstück der jeweiligen 10-Stück-Packungen. Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch						

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,75 € für die 25 mg (1 ml à 25 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 234,27 € für die 25 mg (1 ml à 25 mg/ml, zehn Stück) Packung,
- 42,21 € für die 50 mg (2 ml à 25 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 338,68 € für die 50 mg (2 ml à 25 mg/ml, zehn Stück) Packung,

- 180,49 € für die 1.000 mg (40 ml à 25 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 459,80 € für die 5.000 mg (200 ml à 25 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Methotrexat werden pro Patient und Behandlungszyklus 40-60 mg/m² KOF gegeben (3). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten, im Falle der niedrigsten Dosis von 40 mg/m² KOF, zwei Durchstechflaschen à 50 mg. Im Falle der höchsten Dosis von 60 mg/m² KOF entspricht dies bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 25 mg und zwei Durchstechflaschen à 50 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem einwöchigen Zyklus, wodurch sich 52 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten, im Falle der niedrigsten Dosierung von 40 mg/m² KOF, 104 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Im Falle der höchsten Dosierung von 60 mg/m² KOF werden für einen erwachsenen Patienten 52 Durchstechflaschen à 25 mg und 104 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt.

Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 3.522,27 € + 4.740,48 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien

Cetuximab

Cetuximab ist als Infusionslösung erhältlich (7). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cetuximab (ERBITUX®) mit 100 mg (20 ml à 5 mg/ml) beträgt 301,68 € für eine Packung mit 500 mg (100 ml à 5 mg/ml) 1.464,46 €

Tabelle 3-27: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient

Bezeichnung	ERBITUX® (Cetuximab)	
	100 mg (5 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (5 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	301,68 €	1.464,46 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-16,09 €	-80,47 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-2,14 €	-10,71 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	281,68 €	1.371,51 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	<u>Initialdosis:</u> ((281,68 € x 3 Gaben) + [1.371,51 € x 1 Gabe]) x 1 Zyklus = 2.216,55 € <u>Wöchentliche Dosis:</u> (1.371,51 € x 1 Gabe) x 51 Zyklen = 69.947,01 € <u>Gesamtkosten:</u> 2.216,55 € + 69.947,01 € = 72.163,56 €	
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von ERBITUX® (Cetuximab) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 281,68 € für die 100 mg (20 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.371,51 € für die 500 mg (100 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung.

Es bestehen für die Monotherapie mit Cetuximab keine Empfehlungen seitens der Fachinformation. Es handelt sich bei der Monotherapie mit Cetuximab allerdings um eine wichtige Behandlungsoption in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2). Für die Monotherapie mit Cetuximab wird pro Patient und Behandlungszyklus von 400 mg/m² KOF als Initialdosis ausgegangen, gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 250 mg/m² KOF. Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und einer Durchstechflasche à 500 mg im Falle der Initialdosis; im Falle jeder weiteren wöchentlichen Dosis einer Durchstechflasche à 500 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem einwöchigen Zyklus, wodurch sich 52 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 72.163,56 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Docetaxel

Docetaxel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (8). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Docetaxel (TAXCEUS®) mit 20 mg (1 ml à 20 mg/ml) beträgt 172,35 € für eine Packung mit 80 mg (4 ml à 20 mg/ml) 659,01 € für eine Packung mit 140 mg (7 ml à 20 mg/ml) 1.145,68 €

Tabelle 3-28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient

Bezeichnung	TAXCEUS® (Docetaxel)		
	20 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	80 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	140 mg (20 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	172,35 €	659,01 €	1.145,68 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-7,66 €	-30,75 €	-53,85 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	162,92 €	626,49 €	1.090,06 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(626,49 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen = 21.300,66 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von TAXCEUS® (Docetaxel) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 162,92 € für die 20 mg (1 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 626,49 € für die 80 mg (4 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.090,06 € für die 140 mg (7 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung.

Es bestehen für die Monotherapie mit Docetaxel keine Empfehlungen seitens der Fachinformation. Es handelt sich bei der Monotherapie mit Docetaxel allerdings um eine wichtige Behandlungsoption in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2). Für die Monotherapie mit Docetaxel wird pro Patient und Behandlungszyklus von 75 mg/m² KOF Docetaxel ausgegangen. Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zwei Durchstechflaschen à 80 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 34 Durchstechflaschen à 80 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 21.300,66 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien

Cisplatin

Cisplatin ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (4). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) mit 10 mg (10 ml à 1 mg/ml) beträgt 17,20 €, für eine Packung mit 50 mg (50 ml à 1 mg/ml) 47,37 € für eine Packung mit 100 mg (100 ml à 1 mg/ml) 76,26 €

Tabelle 3-29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient

Bezeichnung	CISPLATIN ACCORD (Cisplatin)		
	10 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (1 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	17,20 €	47,37 €	76,26 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,30 €	-1,73 €	-3,10 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	15,13 €	43,87 €	71,39 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	<u>Untergrenze:</u> (71,39 €x 1 Gabe) x 13 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus = 928,07 € <u>Obergrenze:</u> (43,87 €x 1 Gabe) x 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus = 3.728,95 € <u>Spanne:</u> 928,07 €-3.728,95 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 15,13 € für die 10 mg (10 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 43,87 € für die 50 mg (50 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 71,39 € für die 100 mg (100 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Cisplatin werden im Rahmen einer Monotherapie folgende Dosierungsregime empfohlen:

- Einzeldosis von 50-120 mg/m² KOF alle drei bis vier Wochen, oder aber
- 15-20 mg/m² pro Tag über fünf Tage alle drei bis vier Wochen (4).

Beim wirtschaftlichsten Dosierungsregime erhält jeder Patient 50 mg/m² KOF am ersten Tag eines vierwöchigen Zyklus. Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 100 mg. Die Behandlung erfolgt in einem vierwöchigen Zyklus, wodurch

sich 13 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 13 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

Beim teuersten Dosierungsregime erhält jeder Patient 20 mg/m² KOF an den Tagen 1-5 eines dreiwöchigen Zyklus. Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg pro Behandlungstag (5 Durchstechflaschen à 50 mg pro Zyklus). Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen mit 85 Behandlungstagen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 85 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt.

Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 928,07 € 3.728,95 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin

Carboplatin ist als Infusionslösung erhältlich (5). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS) mit 50 mg (5 ml à 10 mg/ml) beträgt 34,38 € für eine Packung mit 150 mg (15 ml à 10 mg/ml), 82,93 € für eine Packung mit 450 mg (45 ml à 10 mg/ml), 228,46 € für eine Packung mit 600 mg (60 ml à 10 mg/ml) 300,52 €

Tabelle 3-30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient

Bezeichnung	CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin)			
	50 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	150 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	450 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	600 mg (10 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,38 €	82,93 €	228,46 €	300,52 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,50 €	77,75 €	216,37 €	285,01 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	[(31,50 € x 1 Gabe) + (77,75 € x 1 Gabe) + (285,01 € x 1 Gabe)] x 13 Zyklen = 5.125,38 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,50 € für die 50 mg (5 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 77,75 € für die 150 mg (15 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 216,37 € für die 450 mg (45 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 285,01 € für die 450 mg (60 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Carboplatin werden pro Patient und Behandlungszyklus 400 mg/m² KOF gegeben (5). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und einer Durchstechflasche à 600 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem vierwöchigen Zyklus, wodurch sich 13 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 13 Durchstechflaschen à 50 mg, 13 Durchstechflaschen à 150 mg und 13 Durchstechflaschen à 600 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 5.125,38 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien

Cisplatin + 5-Fluorouracil

Cisplatin ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (4). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) mit 10 mg (10 ml à 1 mg/ml) beträgt 17,20 €, für eine Packung mit 50 mg (50 ml à 1 mg/ml) 47,37 € für eine Packung mit 100 mg (100 ml à 1 mg/ml) 76,26 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 €, für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 €, für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 €, für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

Bezeichnung	CISPLATIN ACCORD (Cisplatin)		
	10 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (1 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	17,20 €	47,37 €	76,26 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,30 €	-1,73 €	-3,10 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	15,13 €	43,87 €	71,39 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(43,87 € x 1 Gabe) x 17 Zyklen = 745,79 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preisermäßigung [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(13,92 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus = 2.366,40 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 15,13 € für die 10 mg (10 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 43,87 € für die 50 mg (50 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 71,39 € für die 100 mg (100 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,

- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Cisplatin werden im Rahmen einer Kombinationstherapie pro Patient und Behandlungszyklus 20 mg/m² KOF gegeben (4, 6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 17 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 745,79 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil werden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin pro Patient und Behandlungszyklus 1.000 mg/m² KOF an fünf Tagen gegeben (6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zehn Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 2.366,40 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationstherapie Cisplatin + 5-Fluorouracil somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 3.112,19 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Cetuximab (ERBITUX®) ist als Infusionslösung erhältlich (7). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cetuximab mit 100 mg (20 ml à 5 mg/ml) beträgt 301,68 €, für eine Packung mit 500 mg (100 ml à 5 mg/ml) 1.464,46 €

Cisplatin ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (4). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) mit 10 mg (10 ml à 1 mg/ml) beträgt 17,20 €, für eine Packung mit 50 mg (50 ml à 1 mg/ml) 47,37 €, für eine Packung mit 100 mg (100 ml à 1 mg/ml) 76,26 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 €, für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 €, für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 €, für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-33: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

Bezeichnung	ERBITUX® (Cetuximab)	
	100 mg (5 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (5 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	301,68 €	1.464,46 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-16,09 €	-80,47 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-2,14 €	-10,71 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	281,68 €	1.371,51 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	<u>Initialdosis:</u> ([281,68 € x 3 Gaben] + [1.371,51 € x 1 Gabe]) x 1 Zyklus = 2.216,55 € <u>Wöchentliche Dosis:</u> (1.371,51 € x 1 Gabe) x 51 Zyklen = 69.947,01 € <u>Gesamtkosten:</u> 2.216,55 € + 69.947,01 € = 72.163,56 €	
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Tabelle 3-34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und 5-Fluorouracil

Bezeichnung	CISPLATIN ACCORD (Cisplatin)		
	10 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (1 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	17,20 €	47,37 €	76,26 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,30 €	-1,73 €	-3,10 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	15,13 €	43,87 €	71,39 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(43,87 € x 1 Gabe) x 17 Zyklen = 745,79 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-35: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Cisplatin

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(13,92 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus = 2.366,40 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von ERBITUX® (Cetuximab) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 281,68 € für die 100 mg (20 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.371,51 € für die 500 mg (100 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 15,13 € für die 10 mg (10 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 43,87 € für die 50 mg (50 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 71,39 € für die 100 mg (100 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation wird Cetuximab in sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m^2 KOF, gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 250 mg/m^2 KOF (7). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und einer Durchstechflasche à 500 mg im Falle der Initialdosis; im Falle jeder weiteren wöchentlichen Dosis einer Durchstechflasche à 500 mg. Die Behandlung erfolgt in einem einwöchigen Zyklus, wodurch sich 52 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 72.163,56 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Cisplatin werden im Rahmen einer Kombinationstherapie pro Patient und Behandlungszyklus 20 mg/m^2 KOF gegeben (4, 6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 17 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 745,79 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil werden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin pro Patient und Behandlungszyklus 1.000 mg/m^2 KOF an fünf Tagen gegeben (6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zehn Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 170 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 2.366,40 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationstherapie Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 75.275,75 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Docetaxel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (8). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Docetaxel (TAXCEUS®) mit 20 mg (1 ml à

20 mg/ml) beträgt 172,35 € für eine Packung mit 80 mg (4 ml à 20 mg/ml) 659,01 € für eine Packung mit 140 mg (7 ml à 20 mg/ml) 1.145,68 €

Cisplatin ist als Infusionslösung erhältlich (4). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin (CISPLATIN NEOCORP®) mit 10 mg (10 ml à 1 mg/ml) beträgt 18,27 € für eine Packung mit 50 mg (50 ml à 1 mg/ml) 47,40 € für eine Packung mit 100 mg (100 ml à 1 mg/ml) 83,80 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 € für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 € für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 € für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-36: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Bezeichnung	TAXCEUS® (Docetaxel)		
	20 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	80 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	140 mg (20 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	172,35 €	659,01 €	1.145,68 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-7,66 €	-30,75 €	-53,85 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	162,92 €	626,49 €	1.090,06 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(626,49 € x 2 Gaben) x 4 Zyklen = 5.011,92 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-37: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Bezeichnung	CISPLATIN NEOCORP® (Cisplatin)		
	10 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (1 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,27 €	47,40 €	83,80 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,35 €	-1,73 €	-3,46 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	-2,88 €	-5,76 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,15 €	41,02 €	72,81 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	([41,02 €x 1 Gabe] + [72,81 €x 1 Gabe]) x 4 Zyklen = 455,32 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-38: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von Strahlentherapie

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	([11,57 €x 1 Gabe] + [13,92 €x 1 Gabe]) x 4 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus = 509,80 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von TAXCEUS® (Docetaxel) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 162,92 € für die 20 mg (1 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 626,49 € für die 80 mg (4 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.090,06 € für die 140 mg (7 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CISPLATIN NEOCORP® (Cisplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,15 € für die 10 mg (10 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 41,02 € für die 50 mg (50 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 72,81 € für die 100 mg (100 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 75 mg/m² KOF Docetaxel gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zwei Durchstechflaschen à 80 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus mit vier Zyklen insgesamt, wodurch sich vier Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 8 Durchstechflaschen à 80 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 5.011,92 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 75 mg/m² KOF Cisplatin gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 100 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus mit vier Zyklen insgesamt, wodurch sich vier Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten vier Durchstechflaschen à 50 mg und vier Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 455,32 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 750 mg/m² KOF 5-Fluorouracil an fünf Tagen gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten fünf Durchstechflaschen à 500 mg und fünf Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, mit vier Zyklen insgesamt, wodurch sich vier Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 20 Durchstechflaschen à 500 mg und 20 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 509,80 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie, somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 5.977,04 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Docetaxel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (8). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Docetaxel (TAXCEUS®) mit 20 mg (1 ml à 20 mg/ml) beträgt 172,35 € für eine Packung mit 80 mg (4 ml à 20 mg/ml) 659,01 € für eine Packung mit 140 mg (7 ml à 20 mg/ml) 1.145,68 €

Cisplatin ist als Infusionslösung erhältlich (4). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) mit 10 mg (10 ml à 1 mg/ml) beträgt 17,20 € für eine Packung mit 50 mg (50 ml à 1 mg/ml) 47,37 € für eine Packung mit 100 mg (100 ml à 1 mg/ml) 76,26 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 € für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 € für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 € für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-39: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Bezeichnung	TAXCEUS® (Docetaxel)		
	20 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	80 mg (20 mg/ml) (1 Stück)	140 mg (20 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	172,35 €	659,01 €	1.145,68 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-7,66 €	-30,75 €	-53,85 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	162,92 €	626,49 €	1.090,06 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(626,49 € x 2 Gaben) x 3 Zyklen = 3.758,94 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-40: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Bezeichnung	CISPLATIN ACCORD (Cisplatin)		
	10 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	50 mg (1 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (1 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	17,20 €	47,37 €	76,26 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,30 €	-1,73 €	-3,10 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	15,13 €	43,87 €	71,39 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(71,39 € x 2 Gaben) x 3 Zyklen = 428,34 €		
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Tabelle 3-41: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin, gefolgt von Chemoradiotherapie

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preisermäßigung [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(13,92 € x 2 Gaben) x 3 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus = 334,08 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von TAXCEUS® (Docetaxel) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 162,92 € für die 20 mg (1 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 626,49 € für die 80 mg (4 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.090,06 € für die 140 mg (7 ml à 20 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 15,13 € für die 10 mg (10 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 43,87 € für die 50 mg (50 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 71,39 € für die 100 mg (100 ml à 1 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 75 mg/m² KOF Docetaxel gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zwei Durchstechflaschen à 80 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus mit drei Zyklen insgesamt, wodurch sich drei Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten sechs Durchstechflaschen à 80 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 3.758,94 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 100 mg/m² KOF Cisplatin gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus mit drei Zyklen insgesamt, wodurch sich drei Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten sechs Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 428,34 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel werden im Rahmen einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie, pro Patient und Behandlungszyklus 1.000 mg/m² KOF 5-Fluorouracil an vier Tagen gegeben (8). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten acht Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, mit drei Zyklen insgesamt, wodurch sich drei Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 334,08 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Induktionschemotherapie mit Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie, somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 4.521,36 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Carboplatin ist als Infusionslösung erhältlich (5). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS) mit 50 mg (5 ml à 10 mg/ml) beträgt

34,38 € für eine Packung mit 150 mg (15 ml à 10 mg/ml) 82,93 € für eine Packung mit 450 mg (45 ml à 10 mg/ml) 228,46 € für eine Packung mit 600 mg (60 ml à 10 mg/ml) 300,52 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 € für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 € für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 € für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-42: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

Bezeichnung	CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin)			
	50 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	150 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	450 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	600 mg (10 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,38 €	82,93 €	228,46 €	300,52 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,50 €	77,75 €	216,37 €	285,01 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	[(31,50 €x 1 Gabe) + (77,75 €x 1 Gabe) + (285,01 €x 1 Gabe)] x 17 Zyklen = 6.702,42 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3-43: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(13,92 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus = 1.893,12 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,50 € für die 50 mg (5 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 77,75 € für die 150 mg (15 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 216,37 € für die 450 mg (45 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 285,01 € für die 450 mg (60 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,

- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Carboplatin werden pro Patient und Behandlungszyklus 400 mg/m² KOF gegeben (5). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und einer Durchstechflasche à 600 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg und 17 Durchstechflaschen à 600 mg (Dosierung von 400 mg/m² KOF) benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 6.702,42 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil werden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Carboplatin pro Patient und Behandlungszyklus 1.000 mg/m² KOF an vier Tagen gegeben (6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten acht Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 1.893,12 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationstherapie Carboplatin + 5-Fluorouracil somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 8.595,54 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Cetuximab ist als Infusionslösung erhältlich (7). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cetuximab (ERBITUX®) mit 100 mg (20 ml à 5 mg/ml) beträgt 301,68 € für eine Packung mit 500 mg (100 ml à 5 mg/ml) 1.464,46 €

Carboplatin ist als Infusionslösung erhältlich (5). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS) mit 50 mg (5 ml à 10 mg/ml) beträgt 34,38 € für eine Packung mit 150 mg (15 ml à 10 mg/ml) 82,93 € für eine Packung mit 450 mg (45 ml à 10 mg/ml) 228,46 € für eine Packung mit 600 mg (60 ml à 10 mg/ml) 300,52 €

5-Fluorouracil ist als Injektionslösung erhältlich (6). Der Festbetrag für eine Packung 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) mit 250 mg (5 ml à 50 mg/ml) beträgt 12,55 € für eine Packung mit 500 mg (10 ml à 50 mg/ml) 13,83 € für eine Packung mit 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml) 16,34 € für eine Packung mit 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml) 33,69 €

Tabelle 3-44: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin und 5-Fluorouracil

Bezeichnung	ERBITUX® (Cetuximab)	
	100 mg (5 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (5 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	301,68 €	1.464,46 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-16,09 €	-80,47 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-2,14 €	-10,71 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	281,68 €	1.371,51 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	<u>Initialdosis:</u> ([281,68 € x 3 Gaben] + [1.371,51 € x 1 Gabe]) x 1 Zyklus = 2.216,55 € <u>Wöchentliche Dosis:</u> (1.371,51 € x 1 Gabe) x 51 Zyklen = 69.947,01 € <u>Gesamtkosten:</u> 2.216,55 € + 69.947,01 € = 72.163,56 €	
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Tabelle 3-45: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und 5-Fluorouracil

Bezeichnung	CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin)			
	50 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	150 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	450 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	600 mg (10 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,38 €	82,93 €	228,46 €	300,52 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,50 €	77,75 €	216,37 €	285,01 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	[(31,50 € x 1 Gabe) + (77,75 € x 1 Gabe) + (285,01 € x 1 Gabe)] x 17 Zyklen = 6.702,42 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3-46: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 5-Fluorouracil pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Carboplatin

Bezeichnung	BENDA-5 FU (5-Fluorouracil)			
	250 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	500 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	1.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)	5.000 mg (50 mg/ml) (1 Stück)
Festbetrag	12,55 €	13,83 €	16,34 €	33,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €	1,77 €	1,77 €	1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	0,45 €	0,49 €	0,65 €	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Festbetrag – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10,33 €	11,57 €	13,92 €	31,92 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(13,92 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus = 1.893,12 €			
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch				

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von ERBITUX® (Cetuximab) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 281,68 € für die 100 mg (20 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.371,51 € für die 500 mg (100 ml à 5 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,50 € für die 50 mg (5 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 77,75 € für die 150 mg (15 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 216,37 € für die 450 mg (45 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 285,01 € für die 450 mg (60 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10,33 € für die 250 mg (5 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 11,57 € für die 500 mg (10 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 13,92 € für die 1.000 mg (20 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 31,92 € für die 5.000 mg (100 ml à 50 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation wird Cetuximab in sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg/m^2 KOF, gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 250 mg/m^2 KOF (7). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und einer Durchstechflasche à 500 mg im Falle der Initialdosis; im Falle jeder weiteren wöchentlichen Dosis einer Durchstechflasche à 500 mg. Die Behandlung erfolgt in einem einwöchigen Zyklus, wodurch sich 52 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten drei Durchstechflaschen à 100 mg und 52 Durchstechflaschen à 500 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 72.163,56 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von Carboplatin werden pro Patient und Behandlungszyklus 400 mg/m^2 KOF gegeben (5). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 50 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und einer Durchstechflasche à 600 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 17 Durchstechflaschen à 50 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg und 17 Durchstechflaschen à 600 mg (Dosierung von 400 mg/m^2 KOF) benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 6.702,42 € pro Patient.

Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil werden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Carboplatin pro Patient und Behandlungszyklus 1.000 mg/m^2 KOF an vier Tagen gegeben (6). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten acht Durchstechflaschen à 1.000 mg. Die Behandlung erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 136 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 1.893,12 € pro Patient.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationstherapie Carboplatin + 5-Fluorouracil somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 80.759,10 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Nicht-medikamentöse Therapien

Strahlentherapie (palliativ)

Gängige Bestrahlungsverfahren sind gemäß der S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ und der ESMO-Leitlinie die IMRT und 3D-CTR (9, 16). Die Behandlung findet überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich statt (12).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie pro Patient wurden die nachfolgenden in Tabelle 3-47 dargestellten strahlentherapeutischen Gebührenordnungspositionen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM; Stand: 3. Quartal 2018) identifiziert (21).

Tabelle 3-47: Relevante EBM-Ziffern zur Abrechnung strahlentherapeutischer Behandlungen

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten
Strahlentherapeutische Gebührenordnungspositionen		
<i>Strahlentherapeutische Konsiliarpauschalen</i>		
25211	Konsiliarpauschale bei Bösartiger Erkrankung	66,48 € einmal im Behandlungsfall
25214	Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung gemäß Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung)	9,59 € einmal im Behandlungsfall
<i>Hochvolttherapie (mindestens 1 MeV)</i>		
25321	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems	37,82 € je Fraktion
25323	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 25321 bei Bestrahlung in 3D-Technik (auch stereotaktische, fraktionierte Bestrahlung von Gehirnläsionen) und/oder Großfeld- und/oder Halbkörperbestrahlung	10,12 € je Fraktion
<i>Bestrahlungsplanung</i>		
25342	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3D-Planung	266,04 € einmal im Behandlungsfall
Kostenpauschalen		
<i>Leistungsbezogene Kostenpauschalen für Sachkosten der Strahlentherapie</i>		
40840	Kostenpauschale für individuell angepasste Ausblendungen, ggf. mittels Multi-Leaf-Kollimator-Technik, Kompensatoren und/oder individuell gefertigte Lagerungs- bzw. Fixationshilfen ggf. einschließlich Sachkosten für Verifikations- und Dokumentationsleistungen im Rahmen der Bestrahlungsfelddokumentation im Zusammenhang mit der Erbringung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungspositionen 25320 oder 25321	140,00 € je Bestrahlungsfeld, je Zielvolumen
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MeV: Megaelektronenvolt Quelle: (21)		

Unter Berücksichtigung der entsprechenden EBM-Ziffern lassen sich unter Annahme einer Behandlung bis zu einer Gesamtstrahlendosis von 70 Gy folgende Therapiekosten für die konventionelle Fraktionierung, Hypofraktionierung und Hyperfraktionierung abrechnen (Tabelle 3-48):

Tabelle 3-48: Kosten der Strahlentherapie pro Behandlung bei konventioneller Fraktionierung, Hypofraktionierung und Hyperfraktionierung

Behandlungsmodus	Beschreibung	Kosten pro Behandlung pro Patient ^{a, b}	Jahrestherapiekosten pro Patient
Konventionelle Fraktionierung	Gesamtdosis von 70 Gy, Tagesdosis von 1,8-2,0 Gy, 35-39 Fraktionen	2.160,01 € 2.351,77 €	2.160,01 € 2.351,77 €
Hypofraktionierung	Gesamtdosis von 70 Gy, Tagesdosis von 2,1-2,2 Gy, 32-33 Fraktionen	2.016,19 € 2.064,13 €	2.016,19 € 2.064,13 €
Hyperfraktionierung	Gesamtdosis von 70 Gy, Dosis von 1,1-1,2 Gy B. I. D., 29-32 Fraktionen	1.872,37 € 2.016,19 €	1.872,37 € 2.016,19 €

a: Unter Annahme der höchsten Tagesdosis und niedrigsten Fraktionenzahl für die Untergrenze, und der niedrigsten Tagesdosis und höchsten Fraktionenzahl für die Obergrenze
b: Unter Miteinbeziehung der EBM-Ziffern 25211, 25214, 25321, 25323, 25342 und 40840 (siehe Tabelle 3-47).
B. I. D: zweimal täglich; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gy: Gray

Ausgehend von einer einzigen Behandlung pro Jahr und unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieschemata ergeben sich aus GKV-Perspektive für die palliative Strahlentherapie somit jährliche Behandlungskosten von insgesamt 1.872,37 € 2.351,77 € pro Patient.

Resektion (palliativ)

Der G-BA erläutert in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Nivolumab, dass die Therapieentscheidung für eine palliative Resektion von patientenindividuellen Faktoren abhängig ist. „Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer palliativen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des resektablen Rezidivs sowie der gewählten operativen Vorgehensweise“ (12). Der G-BA erachtet es nicht für sachgerecht unter diesen Bedingungen konkrete Kosten für eine palliative Resektion zu beziffern und stellt fest, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind (12). MSD folgt der Entscheidung des G-BA und beschreibt die Kosten einer palliativen Resektion als patientenindividuell unterschiedlich.

Neue Therapieoptionen

Nivolumab

Nivolumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (11). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Nivolumab (OPDIVO[®]) mit 40 mg (4 ml à 10 mg/ml) beträgt 523,06 €, für eine Packung mit 100 mg (10 ml à 10 mg/ml) 1.291,17 €

Tabelle 3-49: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab pro Patient

Bezeichnung	OPDIVO® (Nivolumab)	
	40 mg (10 mg/ml) (1 Stück)	100 mg (10 mg/ml) (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	523,06 €	1.291,17 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-28,35 €	-70,88 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	492,94 €	1.218,52 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	[(1.218,52 € x 2 Gaben) + (492,94 € x 1 Gabe)] x 26 Zyklen = 76.179,48 €	
Abs.: Absatz; abzgl.: abzüglich; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Packungsgrößen von OPDIVO® (Nivolumab) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 492,94 € für die 40 mg (4 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung,
- 1.218,52 € für die 100 mg (10 ml à 10 mg/ml, ein Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation von Nivolumab werden pro Patient und Behandlungszyklus 3 mg/kg Körpergewicht gegeben (11). Dies entspricht bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 40 mg und zwei Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Behandlung erfolgt in einem zweiwöchigen Zyklus, wodurch sich 26 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen erwachsenen Patienten 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 76.179,48 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung

sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-50 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-50: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17
		PD-L1-Testung (Biomarker)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>				
Methotrexat	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>				
Cetuximab ^{a, b}	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	52
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	52
Docetaxel ^a	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	52
		Hydratation: 3,0-4,8 l/m ² KOF pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	1	52
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g (375 ml) einer 10 %igen Mannitollösung	1	52
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	13

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 notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6	102
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	6	102
		Hydratation: 3,0-4,8 l/m ² KOF pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	1	17
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g (375 ml) einer 10 %igen Mannitollösung	1	17
Cetuximab ^b + Cisplatin + 5-Fluorouracil +	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	52
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (Cetuximab)	1	52
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6	102
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (Cisplatin + 5-Fluorouracil)	6	102

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 notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		Hydratation: 3,0-4,8 l/m ² KOF pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	1	17
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 mg (375 ml) einer 10 %igen Mannitollösung	1	17
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin- basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika- haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7	28
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	7	28
		Hydratation: 3,0-4,8 l/m ² KOF pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	1	4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g (375 ml) einer 10 %igen Mannitollösung	1	4
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin- basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika- haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6	18
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	6	18
		Hydratation: 3,0-4,8 l/m ² KOF pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	1	3

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 notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g (375 ml) einer 10 %igen Mannitollösung	1	3
Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin- basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika- haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	85
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	4	68
Cetuximab ^b + Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin- basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	52
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (Cetuximab)	1	52
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika- haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	85
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (5-Fluorouracil)	4	68

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 notwendige n GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>				
Strahlentherapie (palliativ) ^c	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	-	-	-
Resektion (palliativ) ^c	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	-	-	-

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
<i>Neue Therapieoptionen</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26
<p>a: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).</p> <p>b: Laut Fachinformation von Erbitux® (Cetuximab) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens eine Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen (7). In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weswegen die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht beziffert werden können (12).</p> <p>c: Auf Basis der Tragenden Gründe des G-BA zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab werden keine zusätzlichen GKV-Kosten für nicht-medikamentöse Therapien abgerechnet (12).</p> <p>g: Gramm; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m²: Quadratmeter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-50 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-50 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen

Pembrolizumab

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 2). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 €je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1, 2). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 €abrechnungsfähig (21).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1 positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren (1, 2). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 37,82 €abrechnungsfähig (21).

Methotrexat

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Methotrexat ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 €je Einheit abrechnungsfähig (22).

Cetuximab

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Für die Monotherapie mit Cetuximab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 €je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Cetuximab erfolgt als intravenöse Infusion über 120 Minuten bei der Initialdosis und über 60 Minuten bei jeder Folgedosis. Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 €abrechnungsfähig (21).

Docetaxel

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Monotherapie mit Docetaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Cisplatin

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Hydratation

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) von 2,60 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 € herangezogen. Für die zu verabreichende Menge von 3,0-4,8l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml bis

2 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,80 €+15,60 € pro Behandlung ergibt.

Forcierte Diurese

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m² KOF liegt.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer MANNIT 10 % Serag Infusionslösung von 9,31 € je 500 ml (Packungspreis von 93,10 € für 10 Stück à 500 ml) herangezogen.

Carboplatin

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (21).

Cisplatin + 5-Fluorouracil

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4, 6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über fünf Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Hydratation

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende

Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) von 2,60 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 € herangezogen. Für die zu verabreichende Menge von 3,0-4,8 l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml bis 2 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,80 € bis 15,60 € pro Behandlung ergibt.

Forcierte Diurese

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m² KOF liegt.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer MANNIT 10 % Serag Infusionslösung von 9,31 € je 500 ml (Packungspreis von 93,10 € für 10 Stück à 500 ml) herangezogen.

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Cetuximab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (7). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4, 6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Cetuximab erfolgt als intravenöse Infusion über 120 Minuten bei der Initialdosis und über 60 Minuten bei jeder Folgedosis (7). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über fünf Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Hydratation

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) von 2,60 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 € herangezogen. Für die zu verabreichende Menge von 3,0-4,8 l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml bis 2 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,80 € bis 15,60 € pro Behandlung ergibt.

Forcierte Diurese

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m² KOF liegt.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer MANNIT 10 % Serag Infusionslösung von 9,31 € je 500 ml (Packungspreis von 93,10 € für 10 Stück à 500 ml) herangezogen.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4-6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (5). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über fünf Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Hydratation

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) von 2,60 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 € herangezogen. Für die zu verabreichende Menge von 3,0-4,8 l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml bis 2 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,80 € bis 15,60 € pro Behandlung ergibt

Forcierte Diurese

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von

Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m² KOF liegt.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer MANNIT 10 % Serag Infusionslösung von 9,31 € je 500 ml (Packungspreis von 93,10 € für 10 Stück à 500 ml) herangezogen.

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4-6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (5). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über fünf Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Hydratation

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) von 2,60 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 € herangezogen. Für die zu verabreichende Menge von 3,0-4,8 l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml bis 2 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,80 € bis 15,60 € pro Behandlung ergibt.

Forcierte Diurese

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatin-Dosis bei über 60 mg/m² KOF liegt.

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer MANNIT 10 % Serag Infusionslösung von 9,31 €/je 500 ml (Packungspreis von 93,10 € für 10 Stück à 500 ml) herangezogen.

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5, 6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 €/je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (21).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über vier Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Cetuximab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (7). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 €/je Einheit abrechnungsfähig (22).

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin und 5-Fluorouracil ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5, 6). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 €/je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (21).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Cetuximab erfolgt als intravenöse Infusion über 120 Minuten bei der Initialdosis und über 60 Minuten bei jeder Folgedosis (7). Die Behandlung mit 5-Fluorouracil erfolgt als intravenöse Dauerinfusion über vier Tage (6). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Nivolumab*Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern*

Entsprechend der Fachinformation von Nivolumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (11). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (22).

Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten

Die Behandlung mit Nivolumab erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (11). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-51 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-50 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 3-51: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x 71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1x 6,07 €
PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	1x 37,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Methotrexat	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x 81,00 €
Cetuximab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x 71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x 16,73 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Docetaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x 16,73 €
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x 16,73 €
Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1x 7,80 € 15,60 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 % Mannitollösung	1x 9,31 €
Carboplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1x 81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1x 6,07 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	6x 16,73 €
Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1x 7,80 € 15,60 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 % Mannitollösung	1x 9,31 €
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x 71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	9x 16,73 €
Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1x 7,80 € 15,60 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 % Mannitollösung	1x 9,31 €
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	7x 16,73 €
Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1x 7,80 € 15,60 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 % Mannitollösung	1x 9,31 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	6 x 16,73 €
Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1 x 7,80 € 15,60 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 % Mannitollösung	1 x 9,31 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5 x 81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1 x 6,07 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	4 x 16,73 €
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5 x 81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1 x 6,07 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	7 x 16,73 €
Neue Therapieoptionen	
Nivolumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x 71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x 16,73 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter; l: Liter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-51 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € abgerechnet werden. Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fällt ein Zuschlag von 81,00 € je fertiger Applikation an (22).

Für die Berechnung der durch Infusionszeiten abrechenbaren Beträge wurde der EBM (Stand: 3. Quartal 2018) herangezogen. Für eine Infusionszeit mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig. Für eine Infusionszeit mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig (21).

Für die Berechnung der bei Pembrolizumab erforderliche PD-L1-Testung wurde der EBM (Stand: 3. Quartal 2018) herangezogen. Da bislang kein spezifischer Nachweis für PD-L1 im EBM vorgesehen ist, wurde der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Gemäß EBM ist hierfür ein Betrag von 37,82 € abrechnungsfähig (21).

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche den in Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (4 x 3.000 ml) berechnet und mit 7,80 €/15,60 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der MANNIT 10 % Serag Infusionslösung mit 9,31 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-51).

Geben Sie in Tabelle 3-52 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-50 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-51 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-20 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-52: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	569.704,00 €- 3.964.995,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	103,19 €	48.705,68 €- 338.979,15 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	37,82 €	17.851,04 €- 124.238,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>				
Methotrexat	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.212,00 €	1.988.064,00 €- 13.836.420,00 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>				
Cetuximab ^a	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692,00 €	1.742.624,00 €- 12.128.220,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	869,96 €	410.621,12 €- 2.857.818,60 €
Docetaxel ^a	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	649.944,00 €- 4.523.445,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	284,41 €	134.241,52 €- 934.286,85 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.212,00 €	1.988.064,00 €- 13.836.420,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	869,96 €	410.621,12 €- 2.857.818,60 €
		Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	101,40 €- 1.326,00 €	47.860,80 €- 4.355.910,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	121,03 €- 791,35 €	57.126,16 €- 2.599.584,75 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.053,00 €	497.016,00 €- 3.459.105,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	78,91 €	37.245,52 €- 259.219,35 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Platin-basierte Re-Therapie - Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	8.262,00 €	3.899.664,00 €- 27.140.670,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.706,46 €	805.449,12 €- 5.605.721,10 €
		Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	132,60 €- 265,20 €	62.587,20 €- 871.182,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,27 €	74.703,44 €- 519.916,95 €
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil +	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692,00 €	1.742.624,00 €- 12.128.220,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	8.262,00 €	3.899.664,00 €- 27.140.670,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2.559,69 €	1.208.173,68 €- 8.408.581,65 €
		Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	132,60 €- 265,20 €	62.587,20 €- 871.182,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,27 €	74.703,44 €- 519.916,95 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.268,00 €	1.070.496,00 €- 7.450.380,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	468,44 €	221.103,68 €- 1.538.825,40 €
		Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	31,20 €- 62,40 €	14.726,40 €- 204.984,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	37,24 €	17.577,28 €- 122.333,40 €
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €	688.176,00 €- 4.789.530,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	301,14 €	142.138,08 €- 989.244,90 €
		Hydratation: 3-4,8 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	23,40 €- 46,80 €	11.044,80 €- 153.738,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	27,93 €	13.182,96 €- 91.750,05 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.885,00 €	3.249.720,00 €- 22.617.225,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	103,19 €	48.705,68 €- 338.979,15 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.137,64 €	536.966,08 €- 3.737.147,40 €
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692,00 €	1.742.624,00 €- 12.128.220,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.885,00 €	3.249.720,00 €- 22.617.225,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	103,19 €	48.705,68 €- 338.979,15 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.990,87 €	939.690,64 €- 6.540.007,95 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>				
Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	-	-	-
Resektion (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Neue Therapieoptionen</i>				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €	871.312,00 €-6.064.110,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	434,98 €	205.310,56 €-1.428.909,30 €
a: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).				
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-50 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-51 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannweite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 472 - 3.285 Patienten, welche die Zielpopulation von Pembrolizumab darstellen (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-53 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue

Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-53: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	105.105,47 €	49.609.781,84 €- 345.271.468,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>			
Methotrexat (METHOTREXAT „LEDERLE“)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	7.734,27 €- 8.952,48 €	3.650.576,38 €- 29.408.883,66 €
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>			
Cetuximab ^b (ERBITUX®)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	76.725,52 €	36.214.445,44 €- 252.043.333,20 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Docetaxel ^b (TAXCEUS [®])	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	22.962,07 €	10.838.097,04 €- 75.430.399,95 €
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Monotherapien</i>			
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	6.232,46 €- 10.928,26 €	2.941.721,12 €- 35.899.334,10 €
Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	6.257,29 €	2.953.440,88 €- 20.555.197,65 €
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien</i>			
Cisplatin + 5-Fluorouracil (CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	13.371,52 €- 13.504,12 €	6.311.357,44 €- 44.361.034,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ERBITUX [®] + CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	90.080,31 €- 90.212,91 €	42.517.906,32 €- 296.349.409,35 €
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (TAXCEUS [®] + CISPLATIN NEOCORP [®] + BENDA-5 FU), gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	8.781,92 €- 8.813,12 €	4.145.066,24 €- 28.951.099,20 €
Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (TAXCEUS [®] + CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU), gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	6.331,83 €- 6.355,23 €	2.988.623,76 €- 20.876.930,55 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil (CARBOPLATIN ONKOVIS + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	16.721,37 €	7.892.486,64 €- 54.929.700,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil (ERBITUX®+ CARBOPPLATIN ONKOVIS + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	93.430,16 €	44.099.035,52 €- 306.918.075,60 €
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>			
Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	1.872,37 €- 2.351,77 €	883.758,64 €- 7.725.564,45 €
Resektion (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich ^c	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Neue Therapieoptionen</i>			
Nivolumab (OPDIVO®)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	78.460,46 €	37.033.337,12 €- 257.742.611,10 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-20 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Abschnitt 3.1.2).</p> <p>c: Der G-BA stellt in seinen tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Nivolumab fest, dass die Kosten einer palliativen Resektion aufgrund von patientenindividuellen Faktoren patientenindividuell unterschiedlich sind (12). MSD folgt der Auffassung des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p> <p>Quelle: (23)</p>			

Angaben zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Pembrolizumab (KEYTRUDA®)-Monotherapie summieren sich für die Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie“ pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 105.105,47 €

Für die Therapie mit Pembrolizumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 49.609.781,84 € (105.105,47 € x 472 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 345.271.468,95 € (105.105,47 € x 3.285 maximale Patientenanzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien****Methotrexat*

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Methotrexat (METHOTREXAT „LEDERLE“-) Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 7.734,27 €- 8.952,48 €

Für die Therapie mit Methotrexat ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 3.650.576,38 € (7.734,27 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 29.408.883,66 € (8.952,48 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien*Cetuximab*

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Cetuximab (ERBITUX®)-Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 76.725,52 €

Für die Therapie mit Cetuximab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 36.214.445,44 € (76.725,52 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 252.043.333,20 € (76.725,52 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Docetaxel

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Docetaxel (TAXCEUS®)-Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 22.962,07 €

Für die Therapie mit Docetaxel ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 10.838.097,04 € (22.962,07 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 75.430.399,95 € (22.962,07 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien*Cisplatin*

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)-Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 6.232,46 €-10.928,26 €

Für die Therapie mit Cisplatin ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 2.941.721,12 € (6.232,46 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 35.899.334,10 € (10.928,26 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Carboplatin

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS)-Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 6.257,29 €

Für die Therapie mit Carboplatin ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 2.953.440,88 € (6.257,29 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 20.555.197,65 € (6.257,29 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien*Cisplatin + 5-Fluorouracil*

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 13.371,52 € 13.504,12 €

Für die Therapie mit Cisplatin + 5-Fluorouracil ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 6.311.357,44 € (13.371,52 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 44.361.034,20 € (13.504,12 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Cetuximab (ERBITUX®), Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 90.080,31 € 90.212,91 €

Für die Therapie mit Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 42.517.906,32 € (90.080,31 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 296.349.409,35 € (90.212,91 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Docetaxel (TAXCEUS®), Cisplatin (CISPLATIN NEOCORP®) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU), gefolgt von Strahlentherapie, summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 8.781,92 € 8.813,12 €

Für die Therapie mit Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Strahlentherapie, ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 4.145.066,24 € (8.781,92 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 28.951.099,20 € (8.813,12 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Docetaxel (TAXCEUS®), Cisplatin (CISPLATIN ACCORD) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU), gefolgt von Chemoradiotherapie, summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 6.331,83 €/6.355,23 €

Für die Therapie mit Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, gefolgt von Chemoradiotherapie, ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 2.988.623,76 € (6.331,83 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 20.876.930,55 € (6.355,23 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Carboplatin + 5-Fluorouracil

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 16.721,37 €

Für die Therapie mit Carboplatin + 5-Fluorouracil ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 7.892.486,64 € (16.721,37 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 54.929.700,45 € (16.721,37 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung mit Cetuximab (ERBITUX®), Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS) und 5-Fluorouracil (BENDA-5 FU) summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 93.430,16 €

Für die Therapie mit Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 44.099.035,52 € (93.430,16 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 306.918.075,60 € (93.430,16 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Nicht-medikamentöse Therapien*Strahlentherapie (palliativ)*

Die Jahrestherapiekosten für die palliative Strahlentherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 1.872,37 €- 2.351,77 €

Für die palliative Strahlentherapie ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten von insgesamt mindestens ca. 883.758,64 € (1.872,37 € x 472 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 7.725.564,45 € (2.351,77 € x 3.285 maximale Patientenzahl).

Resektion (palliativ)

Die Jahrestherapiekosten für eine palliative Resektion fallen patientenindividuell unterschiedlich aus. Gleiches gilt für die Jahrestherapiekosten der GKV-Zielpopulation.

Neue Therapieoptionen

Nivolumab

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Nivolumab (OPDIVO®)-Monotherapie summieren sich pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 78.460,46 €

Für die Therapie mit Nivolumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 37.033.337,12 € (78.460,46 € x 472 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 257.742.611,10 € (78.460,46 € x 3.285 maximale Patientenanzahl).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %), deren Erkrankung rezidivierend oder metastasierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet.

Mit Pembrolizumab steht neben Nivolumab für das Anwendungsgebiet „rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region“ eine weitere Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings in ihrer molekularen Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann (siehe Modul 2). Zudem ist Pembrolizumab zugelassen für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %); Pembrolizumab ist der erste

PD-1-Antikörper, der eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker ermöglicht.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 472 – 3.285 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 040 brachen 12,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Studie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Modul 4A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) eine Therapieoption zur Verfügung steht, um Patienten nach einer vorherigen Platin-basierten Therapie zu behandeln, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.

- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-8, 11).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018) entnommen (20). 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 für die nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden anhand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (Stand: 3. Quartal 2018) ermittelt (21).

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Lauer-Taxe entnommen (20).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (17). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (18).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
3. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: März. 2018.
4. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
5. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
6. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) 50 mg/ml. Stand: Mai. 2017.
7. Merck KGaA. Fachinformation ERBITUX® (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Juni 2014.

8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation TAXCEUS® (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2017.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Version 2.0. 2012. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
10. Hecht M. Persönliche Email-Kommunikation mit Dr. med. Markus Hecht, Mitarbeiter der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen. 2018.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). Stand: 17. November. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
13. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 040 (MK-3475-40): A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2017.
14. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2171-7.
15. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing Information Erbitux® (Cetuximab). Stand: Juni. 2018. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125084s269lbl.pdf. [Zugriff am: 31.07.2018]
16. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v184-6.
17. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2013 [23.07.2018]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
18. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]

20. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. Stand: 15.07.2018. 2018. Verfügbar unter: <http://www.lauer-fischer.de>. [Zugriff am: 24.07.2018]
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal. 2018. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2018.pdf. [Zugriff am: 24.07.2018]
22. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. Oktober. 2015. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
23. MSD SHARP & DOHME. Modul 3A - Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. Stand: 24.07. 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

PD-L1-Test bei Patienten mit HNSCC

Patienten mit HNSCC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (1, 2).

Die Tumoren müssen eine PD-L1 Expression mit einem TPS-Wert ≥ 50 % aufweisen.

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (1, 2).

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (1, 2).

Des Weiteren galt für die Zulassungsstudie KN-040 im zugelassenen Indikationsgebiet: Die Behandlung konnte bei Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit einer Monotherapie zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten ≥ 75 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom); HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive, systemische Autoimmunerkrankungen; interstitielle Lungenkrankheit, eine frühere Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufende Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert [ULN]; $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert [ULN] ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Des Weiteren galt für die Zulassungsstudie KEYNOTE-040 im zugelassenen Indikationsgebiet: Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die zuvor drei oder mehr systemische Therapieregime zur Behandlung des rezidivierenden und/oder metastasierenden HNSCC erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen (1, 2).

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden (1, 2).

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (1, 2).

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

Nicht zutreffend

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und

den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch
Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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.

Folgende „**Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**“ sind in **Anhang IID** genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen,
- Infusionsbedingte Reaktionen,

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunktinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Pneumonitis
 - Kolitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-I-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
 - Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich:
 - Uveitis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen nach Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose
 - Potenzielles Risiko von Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) einschließlich „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben oder nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allo-SZT in der Krankengeschichte
 - Infusionsbedingte Reaktionen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.

- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-54: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Klinische Phase-II–Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019

Beschreibung	Fällig am
<p>3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht</p>	2Q 2021
<p>4. 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 den laufenden den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu Urothelkarzinom (KN045, KN052) und HNSCC (KN040) 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 	<p>2Q 2020</p> <p>2Q 2019</p> <p>4Q 2021</p>
<p>5. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P045 einreichen: Randomisierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem metastasierendem Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht</p>	3Q 2018
<p>6. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P052 einreichen: Klinische Phase-II-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten mit fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht</p>	2Q 2019

Beschreibung	Fällig am
7. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	2Q 2019
HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; IHC: Immunhistochemisch; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: rezidivierend oder refraktär; RNA: Ribonucleic Acid Quelle: (3)	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-55 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System (4).

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

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen (1, 2).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen (5, 6).

Tabelle 3-55: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Kolitis</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Tumorarten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte Hepatitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Immunvermittelte Nephritis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>vermittelten Nebenwirkungen</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) - Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) - Typ-I-Diabetes mellitus 	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien (Hypophysitis [einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz]; Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ-I-Diabetes mellitus) als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>HNSCC-Studie (KN040)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<p>Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko schwerer Hautreaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose 	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben (Guillain-Barré-Syndrom, Myocarditis, Enzephalitis sind ebenso in Abschnitt 4.2 beschrieben), einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von Enzephalitis und Sarkoidose nach Markteinführung
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
<p>Infusionsbedingte Reaktionen</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko von infusionsbedingten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
<p>Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, 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 Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN013, KN087, KN204)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation 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 <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001 (Kohorte C&F), KN010, N024, KN042), HL-Studien (KN013, KN087, KN204), UC-Studien (KN045, KN052, KN361) und der laufenden HNSCC-Studie (KN040) • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von GVHD nach Markteinführung nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Anti-Drug-Antikörper (ADA) Bewertungen in verschiedenen Zulassungsinhaber-

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	(Fachinformation) beschrieben.	gesponserten klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorarten im Pembrolizumab-Studienprogramm
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung im pädiatrischen Prüfplan (PIP): Eine Phase-I / II-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Kindern mit fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor oder Lymphom (KN051)
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitsicherheit	Keine Risikominimierung gewährleistet	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden NSCLC-Studien (KN001,KN010, N024, KN042) • Sicherheitsüberwachung in anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		bei unterschiedlichen Tumorarten
Sicherheit bei Patientenspopulationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine Risikominimierung gewährleistet	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in laufenden weltweiten Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen</p>
<p>ADA: Anti-Drug-Antikörper; GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PIP: Pediatric Investigation Plan; PSUR: Periodic Safety Update Reports; UC: Urothelial Cancer</p> <p>Quelle: (4)</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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung

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

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (1, 2).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-56: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Endokrinopathien	<p>Symptomatische Hypophysitis</p> <p>Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose</p> <p>Hyperthyreose Grad ≥ 3</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben^a</p> <p>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.</p> <p>Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.</p>
Hepatitis	<p>Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben^a</p>
	<p>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)</p>	<p>Dauerhaftes Absetzen</p>
	<p>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</p>	<p>Dauerhaftes Absetzen</p>

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 ^a
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben ^a
	Grad 3 oder 4 Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom	Dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
<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>a: Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Upper Limit Normal</p>		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist bei Grad 4 oder wiederholt auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-56 nicht anders festgelegt.

Bei Grad 4 hämatologischer Toxizität ist nur bei Patienten mit klassischem HL die Therapie mit KEYTRUDA[®] bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zu unterbrechen (1, 2).

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

Art der Anwendung

KEYTRUDA® muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden (1, 2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (1, 2).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis, teils mit tödlichem Ausgang, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis, Typ-I-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

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

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-I-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-I-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

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

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

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

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko

transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 ; HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion; aktive, systemische Autoimmunerkrankungen; interstitielle Lungenkrankheit, eine frühere Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufende Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert [ULN]; $> 2,5$ fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert [ULN] ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt (1, 2).

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 (1, 2).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet (1, 2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden (1, 2).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

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

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2 – 5,8)-Lösung von KEYTRUDA® zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA® pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA® ist eine klare bis leicht opaleszente,

farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA® und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml

(0,9 %) oder 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 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (1, 2).

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre für das Pulver/2 Jahre für das Konzentrat

Nach Rekonstitution und Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C)

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (1, 2).

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (1-6).

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.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: 26. Juli. 2018.
4. MSD SHARP & DOHME. Risikomanagement-Plan (RMP) Pembrolizumab. Version 16.0. Stand: Juli 2018.
5. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
6. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.