

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## Modul 3 A

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes  
Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten,  
deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven  
Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation - Urothelkarzinom der Harnblase.....	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms .....	18
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-68) für Deutschland.....	24
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland.....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-6: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase .....	29
Tabelle 3-7: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane.....	30
Tabelle 3-8: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane.....	31
Tabelle 3-9: Prozentuale Verteilung der Stadien .....	32
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium IV nach kurativer Behandlung .....	33
Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren .....	34
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten in der GKV .....	34
Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab pro Patient .....	51
Tabelle 3-20: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin .....	52
Tabelle 3-21: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin .....	53
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57

Tabelle 3-24: 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).....	59
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	60
Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	72
Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	75
Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	85

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (A: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; B: nur gültige Werte) ICD-10 C67, Deutschland 2013 – 2014.....	16
Abbildung 2: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome.....	19
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2013-2014.....	26
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMWI	Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie
CPS	Kombinierter positiver Score (Combined Positive Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAV	Deutscher Apothekenverband
DCO	Death Certificate Only (nur mit Todesbescheinigung)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSTM1	Glutathion-S-Transferase Mu 1
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> revision)
IgG4	Immunglobulin vom G4-Typ

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IHC	Immunhistochemisch
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KOF	Körperoberfläche
MSD	MSD SHARP & DOHME GMBH
MVAC	Methotrexat+Vinblastin+Doxorubicin+Cisplatin
MwSt.	Mehrwertsteuer
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NMP22	Nukleäres Matrix Protein 22
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NYHA	New York Heart Association
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
PUNLMP	Papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig malignen Potential
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RKI	Robert Koch-Instituts
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM-Klassifikation	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
TUR	Transurethrale Resektion
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt (1, 2).

Für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 24.03.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (3) und im Beratungsgespräch am 28.09.2018 bestätigt (4):

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, von den Leitlinien die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Trotz der Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimittel stellt nach Aussage des G-BA die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin einen geeigneten Komparator dar (4). Darüber hinaus hat der G-BA am 19.04.2018 eine Expertengruppe Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

beauftragt (5).

Die Konkretisierung der vom G-BA benannten zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ für die Population des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, erfolgt im vorliegenden Dossier über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin, die laut G-BA einen geeigneten Komparator darstellt (siehe Abschnitt 3.1.2).

### 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).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten hat am 24.03.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-007). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18.04.2017 festgehalten (3).

Aufgrund neuer Daten aus der laufenden Studie KEYNOTE-361 wurde das Anwendungsgebiet im Juli 2018 auf Cisplatin-ungeeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren, eingeschränkt. In einem G-BA Beratungsgespräch am 28.09.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-170) wurde die vergebene zVT erneut bestätigt.

*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.*

Der G-BA hat für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom die zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ benannt (3). Wie bereits erörtert, wird diese zVT auch für die vorliegende Nutzenbewertung in der Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren, als relevant erachtet.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms stehen in der Erstlinientherapie die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin und Methotrexat zur Verfügung, wobei Gemcitabin nur in Kombination mit Cisplatin sowie Methotrexat in Kombination mit Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) angezeigt sind (6-9) (Kriterium 1). Eine nichtmedikamentöse Behandlung ist für diese Patientenpopulation nicht zweckmäßig (Kriterium 2). Für die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung begutachteten Wirkstoffe Pembrolizumab und Atezolizumab wurden aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erneute Nutzenbewertungen veranlasst. Beide Wirkstoffe kommen aufgrund der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der erneuten Bewertungsverfahren nicht als zVT in Betracht (Kriterium 3) (10, 11). In der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom wird neben den neuen Therapieoptionen

Pembrolizumab und Atezolizumab die Kombinationschemotherapie Cisplatin+Gemcitabin von den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (12-17). Demzufolge wurde die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin vom G-BA für die Population der Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, als zVT bestimmt (3). Allerdings sind bis zu 50 % der Patienten beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet (14, 18, 19). Für diese Patienten wird in allen relevanten Leitlinien neben Pembrolizumab und Atezolizumab die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen (12-17) (Kriterium 4). Die Kombination wurde in zahlreichen Phase II und Phase III Studien untersucht (20-26) und zeigte u. a. gegenüber der Kombinationschemotherapie aus Methotrexat+Carboplatin+Vinblastin bei zwar vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile bei der Toxizität (22, 23). Für weitere Kombinations- oder Monotherapien wird aufgrund der unzureichenden Evidenzlage in den Leitlinien keine klare Empfehlung gegeben. Zudem sind die im Anwendungsgebiet zugelassenen Monotherapien mit Doxorubicin oder Methotrexat nicht für alle Cisplatin-ungeeigneten Patienten geeignet, da diese Therapien für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder mit Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert sind (8, 9). Beide Kriterien sind jedoch bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten häufig vorhanden (siehe Abschnitt 3.2.2). Deswegen sieht die MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD) die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin trotz fehlender Zulassung als einzig relevante Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und konkretisiert die vom G-BA benannte zVT „patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ im vorliegenden Dossier über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

### 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 den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen (3, 4), den aktuellen Leitlinien (12-17) sowie auf den Fachinformationen von Pembrolizumab (1, 2).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.

2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-007 - Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-170. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4945/2018-04-19\\_AM-RL-VI\\_Auftrag\\_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4945/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA_TrG.pdf) [Zugriff am: 25.10.2018]
6. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CISPLATIN ACCORD® (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015.
7. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2015.
8. MEDAC GMBH. Fachinformation ADRIMEDAC® (Doxorubicin) 2 mg/ml Infusionslösung; Stand der Information: September 2013.
9. MEDAC GMBH. Fachinformation METHOTREXAT MEDAC® (Methotrexat) 25 mg/ml Injektionslösung; Stand der Information: April 2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-311\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.11.2018]
11. 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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-314\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.11.2018]
12. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
13. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(9):1041-53.

14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016.
15. Witjes JA, Bruins M, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernandez V, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2018. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>. [Zugriff am: 14.11.2018]
16. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2015.
17. Witjes JA, Le Bret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European urology*. 2017;71(3):462-75.
18. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of Renal Impairment on Eligibility for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
19. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2432-8.
20. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *European journal of cancer*. 2001;37(17):2212-5.
21. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*. 2000;59(1):24-7.
22. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
23. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5634-9.
24. Kim YR, Lee JL, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76(1):141-53.
25. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479-84.

26. Sella A, Kovel S. Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function. International Brazilian Journal of Urology. 2012;38(1):49-56.

### **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.*

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt (1, 2).

#### **Definition/Grundlagen Urothelkarzinom**

Das Urothelkarzinom entsteht aus den Zellen des Urothels, welches das gesamte harnableitende Hohlsystem auskleidet. Entsprechend werden unter dem Begriff Urothelkarzinom maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre zusammengefasst (3). Die Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) umfasst daher die Ziffern C65 (Nierenbecken), C66 (Harnleiter), C67 (Harnblase) und C68 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane) (4). Beim Großteil aller Harnblasen-, Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome handelt es sich um Urothelkarzinome; andere Tumorentitäten wie das Plattenepithelkarzinom oder das Adenokarzinom sind selten. Da die Harnblase die größte urotheliale Oberfläche der ableitenden Harnwege aufweist, ist die überwiegende Mehrheit aller Urothelkarzinome in der Harnblase lokalisiert (siehe Abschnitt 3.2.4). Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich deshalb im Wesentlichen auf das Urothelkarzinom der Harnblase. Das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und andere Tumorentitäten der Harnblase sind dabei nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets.

#### **Ursachen/Ätiologie/Pathogenese**

Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms sind verschiedene Risikofaktoren bekannt. So steigt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms mit zunehmendem Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Bei Personen unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom sehr selten (5). Während die altersspezifische Erkrankungsrate bei

Männern und Frauen unter 25 Jahren noch vergleichbar ist, ist der altersabhängige Anstieg bei Männern mit zunehmendem Lebensalter stärker (6). Ein wichtiger Risikofaktor und Ursache für die Entstehung von etwa 50 % der Urothelkarzinome der Harnblase, des Harnleiters und des Nierenbeckens ist das Rauchen von Tabak, wobei das Risiko mit zunehmender Dauer und Anzahl der Zigaretten steigt (5, 7, 8). Als weitere Risikofaktoren können aromatische Amine wie 2-Naphthylamin oder Benzidin das Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms erhöhen (5, 6). Die beruflich bedingte Exposition mit aromatischen Aminen ist zwar abnehmend, durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden jedoch immer noch berufsbedingte Harnblasenkarzinome diagnostiziert (5). Auch nach Behandlung mit dem in der Krebstherapie häufig eingesetzten Zytostatikum Cyclophosphamid wird bei den Patienten eine erhöhte Inzidenz an Harnblasenkarzinom beobachtet (9, 10). Eine Strahlentherapie im Bereich des unteren Beckens kann ebenfalls ursächlich für ein Blasenkarzinom sein, wobei auch hier wieder die lange Latenzzeit bis zur Erkrankung zu beachten ist. Patienten mit einer hohen Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Strahlentherapie haben ein größeres Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms (11-14). Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist das Vorliegen einer chronischen Entzündung der Harnblase (6). Hinsichtlich genetischer Faktoren als Ursache für ein Urothelkarzinom gibt es noch keine gesicherte Datenlage. Polymorphismen im N-Acetyltransferase 2 (NAT2)- und Glutathion-S-Transferase Mu 1 (GSTM1)-Gen erwiesen sich jedoch als signifikant in der Auslösung eines Harnblasenkarzinoms (15). Die genetische Prädisposition der Patienten hat jedoch keinen Einfluss auf die Therapiewahl.

### **Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des Harnblasenkarzinoms**

Das Harnblasenkarzinom ist in Deutschland der vierthäufigste Tumor bei Männern und der vierzehnthäufigste Tumor bei Frauen (6). Damit ist das Harnblasenkarzinom der zweithäufigste Tumor im Fachgebiet der Urologie (6). Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 15.800 Menschen an einem Harnblasenkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 74 bzw. 76 Jahren (5). Insgesamt tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern etwa drei Mal so häufig auf wie bei Frauen (5), wobei Frauen ein deutlich höheres Progressions- und Rezidivrisiko aufweisen (16). Zudem werden Frauen häufiger in fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert, was sich negativ auf die Überlebensraten auswirkt (Abbildung 1) (5, 17). Während die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern seit den 1990er Jahren rückläufig sind, verliefen die Raten bei den Frauen weitgehend konstant und auf einem niedrigeren Niveau (5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 57 % und für Frauen 47 %.

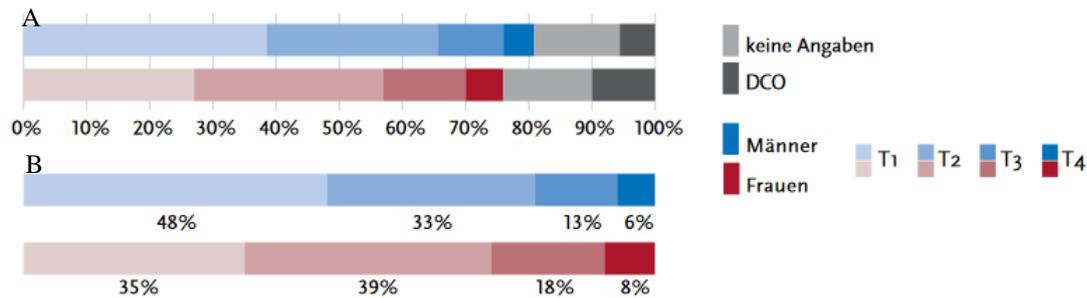


Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (A: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; B: nur gültige Werte) ICD-10 C67, Deutschland 2013 – 2014

DCO: Death Certificate Only (nur mit Todesbescheinigung); ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.

Quelle: (5)

### Klinische Symptome beim Harnblasenkarzinom

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die Hämaturie (Blut im Urin); diese kann entweder als Mikrohämaturie, in der das Blut lediglich mikroskopisch sichtbar ist, oder bereits als Makrohämaturie, in der die Rotfärbung des Urins mit bloßem Auge sichtbar ist, auftreten. Seltener können auch Harndrang, Pollakisurie und Dysurie auftreten. Ursache ist in ca. 40 % der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion. Als weitere Ursachen können eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorstadium, tumorbedingte Schmerzen, Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein Carcinoma in situ in Frage kommen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind auch Gewichtsverlust und Knochen- oder Flankenschmerzen als Folge der Metastasierung sowie Leukozytose, Obstipation, erhöhte Entzündungsparameter und erhöhtes Serumkreatinin zu beobachten (6, 18).

### Diagnose des Harnblasenkarzinoms

Es gibt derzeit keine diagnostischen Marker, die verlässlich zur systematischen Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden können. Der Spiegel des Nukleären Matrix Protein 22 (NMP22) ist zwar bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms erhöht, wird jedoch auch durch bestehende inflammatorische Erkrankungen oder Hämaturie beeinflusst (19). Bei vorliegender Symptomatik erfolgt die Primärdiagnostik über Urinzytologie und bildgebende Verfahren. Durch die Urinzytologie wird der Urin auf abgeschilferte maligne Urothelzellen untersucht. „High-Grade“-Tumore können durch die Urinzytologie mit größerer Sicherheit festgestellt werden als „Low-Grade“-Tumore (20). Ein negatives Testergebnis schließt also nicht das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms aus. Um andere Krankheitsursachen wie z. B. Harnleiter- oder Nierensteine auszuschließen, wird zudem meist eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt (6). Die Zystoskopie (Blasenspiegelung) ist schließlich die wichtigste Untersuchung und Standard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Im Rahmen der Zystoskopie wird für die Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades eine transurethrale Resektion (TUR) des Harnblasentumors vorgenommen. Während kleinere Tumore (< 1 cm Durchmesser) inklusive eines Teils der unterliegenden Blasenwand mit Muskulatur komplett entnommen werden, müssen größere Tumore in mehreren Schritten reseziert werden. Hierbei wird neben dem exophytischen Anteil, auch die Tumorbasis inklusive

der Blasenwandmuskulatur abgetragen und histopathologisch diagnostiziert. Dadurch wird die Beurteilung des Tumors sowie der benachbarten Bereiche im Hinblick auf eine Tumordinfiltration und begleitender Dysplasien ermöglicht (21).

### **Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms**

Die Stadieneinteilung ist der wichtigste Prognosefaktor und entscheidend für die Wahl der weiteren Therapieoptionen. Als Beispiel für das Urothelkarzinom wird in Tabelle 3-1 die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms aufgeführt. Die Unterteilung zwischen nicht-muskelinvasiven (pTis, pTa, pT1) und muskelinvasiven ( $\geq$  pT2) Karzinomen ist im Hinblick auf die Prognose für die Patienten als besonders kritisch zu betrachten. Je tiefer das Karzinom die Schichten der Harnblasenwand infiltriert, umso ungünstiger ist die Prognose für den Patienten.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation - Urothelkarzinom der Harnblase

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgende ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis

Klassifikation	Tumor
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: (6)	

Auf Basis der TNM-Klassifikation wird die Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms vorgenommen (Tabelle 3-2). Die Behandlung mit Pembrolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet außer für Patienten im Stadium IV (metastasierendes Harnblasenkarzinom) auch für Patienten relevant, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet (lokal fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom) (siehe Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Jedes T	N1-3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: (6)			

Neben dem Tumorstadium wird auch der Tumorgrad, als Maß der Differenzierung, zur Beurteilung der Prognose herangezogen. Anhand der Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird ein histopathologisches „Grading“ vorgenommen (siehe Abbildung 2). Während bei den nicht-muskelinvasiven Tumoren nur zwischen papillären urothelialen Neoplasien mit niedrig malignen Potential (PUNLMP), „Low-Grade“ und „High-Grade“ papillären urothelialen Karzinomen unterschieden wird, wird bei den muskelinvasiven Tumoren zur genaueren prognostischen Unterscheidung das ältere dreistufige Grading-System der WHO verwendet. Die Einteilung in „Low-Grade“- und „High-Grade“-Tumore erfolgt auf Basis der genetischen Stabilität bzw. Instabilität des Tumors. Die „Low-Grade“-Tumore sind besser differenziert und haben eine bessere Prognose als „High-Grade“-Tumore mit vielen Atypien. Für die Bestimmung des Tumorgrades wird der am wenigsten differenzierte Anteil des Tumors herangezogen, unabhängig von seinem Anteil am Gesamttumor (6).

1973 system*	Papilloma	Grade 1	Grade 2	Grade 3
2004 system*	Papilloma	PUNLMP	Low grade	High grade

Abbildung 2: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome

PUNLMP: Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignen Potential; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Quelle: (22)

### PD-L1 Expression als Biomarker beim Urothelkarzinom

In der Krebstherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind („Immun-Checkpoints“), zunehmend an Bedeutung. Der Programmed Cell Death 1 (PD-1)/ PD-L1-Signalweg bildet einen solchen Immun-Checkpoint (23). Über den PD-1/PD-L1-Weg können Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen (Immunevasion) (24): PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (25, 26). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (27), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (27). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell Aktivität und der Abschwächung der körpereigenen Immunantwort (25, 26).

Die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalwegs bietet wiederum die Möglichkeit die anti-tumorale T-Zell-Aktivität zu fördern (25, 26). 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 (1, 2, 28).

Bei vielen Tumorentitäten führt die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen zu einer schlechteren Prognose (25, 29, 30). 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 (29, 31, 32). In verschiedenen Studien wurde die Ausprägung der PD-L1-Expression der Tumorzellen, der Immunzellen bzw. des CPS erhoben. Beim CPS wird sowohl die Expression auf Tumorzellen als auch auf Immunzellen berücksichtigt (33, 34). Durch Verwendung des CPS kann die Anzahl falsch negativer Ergebnisse verringert bzw. die Selektion von Patienten, die von einer Therapie mit einem PD-1-Inhibitor profitieren, verbessert werden.

PD-L1 ist ein vielversprechender Biomarker, der zukünftig entscheidend bei der Wahl zwischen therapeutischen Alternativen sein könnte (23).

### Zielpopulation

Die Zielpopulation für Pembrolizumab umfasst Cisplatin-ungeeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren.

### 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.*

Während 75 % der Patienten ein nicht-invasives Harnblasenkarzinom aufweisen, wird bei 25 % der Patienten ein invasives oder metastasierendes Karzinom festgestellt (22). Die Invasivität des Urothelkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose lässt einen Rückschluss auf die zu erwartende Prognose der Patienten im Krankheitsverlauf zu. Auch die Wahl der nachfolgenden Therapien unterscheidet sich beim nicht-invasiven und beim invasiven Harnblasenkarzinom.

Die Behandlung der nicht-invasiven Karzinome erfolgt mit kurativer Intention durch chirurgische Resektion. Durch die im Verlauf der Diagnostik vorgenommene TUR wird der Tumor vollständig entfernt. Bei Patienten mit mittlerer und hoher Risikokonstellation wird eine Nachresektion 4-6 Wochen nach der primären TUR empfohlen. Bei folgender Konstellationen sollte eine Nachresektion vorgenommen werden (6):

- Tumore, bei denen die primäre TUR unvollständig war
- wenn in der initialen TUR kein Muskelgewebe im histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer bei pTa Low-Grade
- bei pT1-Tumoren
- bei allen High-Grade-Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primären Carcinoma in situ (pTis).

Patienten mit einem Low-risk-nicht-muskelinvasiven Tumor werden nach der TUR mit einer Chemotherapie-Früheinstitution behandelt. Bei Patienten mit High-risk-nicht-muskelinvasiven Tumoren wird eine Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Instillationstherapie empfohlen. Die Beurteilung des Risikos erfolgt anhand der von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgeschlagenen Kriterien (Anzahl der Tumore, Tumordurchmesser, vorhergehende Rezidivfrequenz, T-Kategorie, Carcinoma in situ, Tumorstadium) (35). Bei Hochrisikopatienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko aufweisen, kommt zudem unter bestimmten Bedingungen die Frühzystektomie, die radikale Entfernung der Blase, in Betracht. Als Hochrisikopatienten gelten dabei Patienten mit (6):

- multifokalem und/oder >3 cm messendem pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat,

- pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat mit begleitendem Carcinoma in situ,
- dem Befund eines pT1 High-Grade /G3 nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat nach BCG-Induktionstherapie in der Dreimonats-Kontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht oder
- dem Rezidiv eines pT1 High-Grade /G3 nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Trotz der guten Behandlungsoptionen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms rezidivieren ca. 70 % der Patienten nach ausschließlicher Behandlung mit TUR und 25 % progressieren in ein höheres Tumorstadium (35).

Die Prognose der Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist deutlich schlechter und es stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Für das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom bildet die radikale Zystektomie in Verbindung mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie die Standardtherapie mit kurativer Intention (6). Das 5-Jahres-Überleben für die Patienten liegt bei maximal 66 % (36). Ca. 30 % der Patienten mit einem lokal begrenzten, muskelinvasiven Urothelkarzinom erfahren nach der radikalen Zystektomie einen Progress (37).

In den meisten Fällen weisen die Patienten zum Zeitpunkt des Progresses auch Fernmetastasen auf. Darüber hinaus sind bereits 10-15 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Krankheitsstadium T4 (38). Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien konnten bei Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom nur mediane Überlebenszeiten von 3-6 Monaten beobachtet werden (39, 40). Durch Chemotherapien konnten in der Erstlinientherapie die medianen Überlebenszeiten für die Patienten auf 12-16 Monate verlängert werden (41-44).

Bei der Wahl der Behandlungsoptionen für die metastasierenden Patienten muss die Eignung der Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie beachtet werden, da für bis zu 50 % der Patienten eine Cisplatin-basierte Therapie aufgrund von Komorbiditäten, Alter oder Problemen im Harnbereich ungeeignet ist. Laut Konsensusdefinition erfüllen diese Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien (6, 45):

- WHO oder Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 2, oder Karnofsky-Leistungsstatus 60-70 %
- Kreatinin-Clearance (gerechnet oder gemessen) < 60 ml/min
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie
- New York Heart Association (NYHA) Klasse III Herzinsuffizienz.

Für diese Patienten wurde bislang keine Standardtherapie definiert. Aufgrund der besseren Verträglichkeit von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin wurden in der Studie EORTC 90986 die Kombinationschemotherapien Gemcitabin/Carboplatin und Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin bei therapie-naiven Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) und/oder einem WHO-Leistungsstatus von 2 verglichen (46). Die beiden Therapieregime unterschieden sich nicht statistisch signifikant in ihrer Wirksamkeit, die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin war jedoch weniger toxisch. In der Population der Patienten, in der beide Kriterien für die Nicht-Eignung der Cisplatin-Therapie zutrafen, wurden allerdings im Vergleich zur Gesamtpopulation schlechtere Überlebenszeiten beobachtet (46). Für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten besteht demnach ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Pembrolizumab, ein Checkpoint-Inhibitor, ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Zytotoxische T-Zellen erkennen dadurch die Tumorzellen und es erfolgt eine spezifische körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor (1, 2). Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung des Melanoms, des Hodgkin-Lymphoms (HL) und des NSCLC gezeigt werden (31, 32, 47-50). Auch in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie KEYNOTE 052 wurde die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bestätigt (33). Den Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, kann mit Pembrolizumab somit eine dringend benötigte neue Behandlungsoption angeboten werden.

### 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.*

Den umfassendsten Überblick zu epidemiologischen Maßzahlen der Tumore der Harnorgane bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (51). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten beim Harnblasenkarzinom und das mittlere Erkrankungsalter wurden zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 herangezogen (5). Mit Ausnahme der Harnblase liegen für Tumore der Harnorgane nur Angaben zur Inzidenz in Deutschland vor; Angaben zur Prävalenz fehlen für diese - in Deutschland sehr selten

auftretenden – Tumore (5). Angaben zu Veränderungen der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre werden daher zum Harnblasenkarzinom dargestellt. Diese Zahlen stellen einerseits eine Überschätzung dar, da unter ICD-10 C67 auch Diagnosen kodiert sein können, bei denen es sich nicht um ein Urothelkarzinom handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), andererseits kann auch eine Unterschätzung vorliegen, da das Urothelkarzinom auch in anderen Harnorganen, wie dem Nierenbecken (ICD-10 C65), dem Harnleiter (ICD-10 C66) oder sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorganen (ICD-10 C68) vorkommen kann. Da das Urothelkarzinom am häufigsten in der Harnblase vorgefunden wird, seltener in Harnleiter oder Nierenbecken und da der Großteil aller Harnblasenkarzinome Urothelkarzinome sind, stellen die hier gemachten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen trotz der erwähnten Unschärfe eine gute Schätzung der Gesamtheit aller Urothelkarzinome dar.

Die Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation erfolgt unter Einschränkung der Patienten mit Harnblasenkarzinom auf jene mit Urothelkarzinom. Zudem werden die Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom der anderen Harnorgane geschätzt und entsprechend berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Inzidenz – Datenbasis RKI**

Im Jahr 2014 erkrankten etwa 15.800 Personen an einem Harnblasenkarzinom, wobei etwa drei Viertel davon Männer waren (Männer: 11.678; Frauen: 4.174). Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66), und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind vergleichsweise selten (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-68) für Deutschland

Diagnose (ICD-10)		2012		2013		2014	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	Nierenbecken (C65)	564	749	573	804	595	758
	Harnleiter (C66)	237	402	283	481	236	461
	Harnblase (C67)	4.206	11.504	4.285	12.001	4.174	11.678
	Sonstg. Harnorgane (C68)	242	509	205	510	213	518
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	1,4	1,9	1,4	2	1,4	1,9
	Harnleiter (C66)	0,6	1	0,7	1,2	0,6	1,2
	Harnblase (C67)	10,2	29,3	10,4	30,4	10,1	29,4
	Sonstg. Harnorgane (C68)	0,6	1,3	0,5	1,3	0,5	1,3
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a, b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,7	1,2	0,7	1,3	0,7	1,2
	Harnleiter (C66)	0,3	0,6	0,3	0,8	0,3	0,7
	Harnblase (C67)	5	18,8	5,1	19,2	4,9	18,2
	Sonstg. Harnorgane (C68)	0,3	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	Harnblase (C67)	76	74	74	77	74	76
Sterbefälle	Nierenbecken (C65)	65	76	68	95	64	102
	Harnleiter (C66)	40	50	33	57	35	49
	Harnblase (C67)	1.826	3.791	1.863	3.894	1.795	3.897
	Sonstg. Harnorgane (C68)	937	2.144	1.026	2.310	1.094	2.433
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
	Harnleiter (C66)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Harnblase (C67)	4,4	9,6	4,5	9,9	4,3	9,8
	Sonstg. Harnorgane (C68)	2,3	5,5	2,5	5,9	2,6	6,1
Standardisierte Sterberate <sup>a, b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	Harnleiter (C66)	0	0,1	0	0,1	0	0,1
	Harnblase (C67)	1,8	6,0	1,8	6,0	1,8	5,8
	Sonstg. Harnorgane (C68)	1,1	3,4	1,1	3,6	1,2	3,6

Diagnose (ICD-10)	2012		2013		2014	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
5-Jahres-Prävalenz Harnblase (C67)	11.244	36.080	11.118	36.150	11.126	36.079
	<b>nach 5 Jahren</b>			<b>nach 10 Jahren</b>		
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Absolute Überlebensrate (2013 – 2014) <sup>d, e</sup>	38 (35-45)	45 (42-51)	28 (26-34)	30 (28-34)		
Relative Überlebensrate (2013 – 2014) <sup>e</sup>	47 (41-55)	57 (54-64)	44 (37-53)	50 (47-56)		
a: Je 100.000 Personen. b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976). c: Median. d: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer).  ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Sonstg. Harnorgane: sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane. Quellen: (5, 51, 52)						

Beim Auftreten eines Harnblasenkarzinoms zeigen sich ausgeprägte geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern deutlich häufiger auf als bei Frauen. In Deutschland ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste Tumor bei Männern und der vierzehnthäufigste bei Frauen (6). Auch von Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinoms (ICD-10 C66), und bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind Männer häufiger betroffen als Frauen (5). Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen mit Harnblasenkarzinom an (siehe Abbildung 3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern bei über 70 Jahren (5). Bei den wenigen Tumoren der Harnblase im Kindes- und Jugendalter handelt es sich in der Regel um mesenchymale Tumore, meist Rhabdomyosarkome. Urothelkarzinome der Harnblase sind vor dem 20. Lebensjahr extrem selten (6).

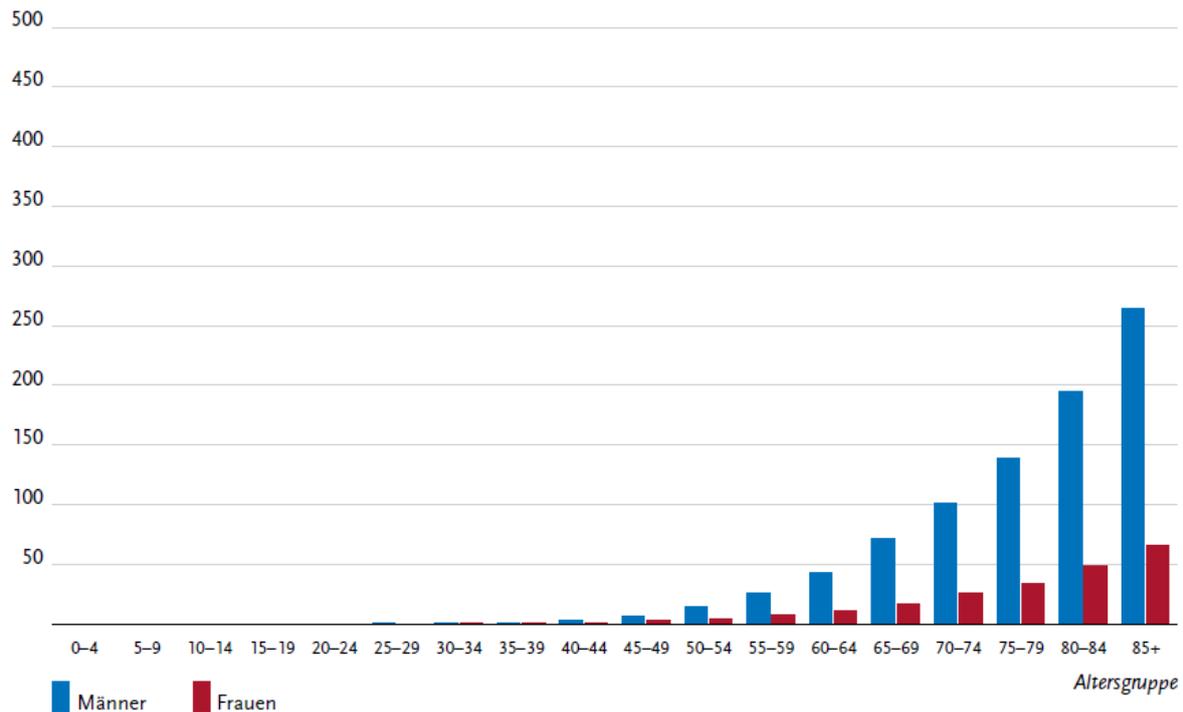


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2013-2014

Quelle: (5)

### Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 betrug in Deutschland die 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom bei den Männern 36.079 und bei den Frauen 11.126. Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 47.205. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2014) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind (52). Für andere Tumore der Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68) liegen keine Angaben zur Prävalenz in Deutschland vor (52).

*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.*

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate des Harnblasenkarzinoms sind bei den Männern seit den 1990er Jahren deutlich rückläufig (5), in den letzten Jahren haben sich diese jedoch stabilisiert (53). Bei den Frauen blieben die Neuerkrankungsrate über die Jahre weitgehend konstant (5). Es ist daher auch für die nächsten fünf Jahre zu erwarten, dass die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung auf einem konstanten Niveau bleibt. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass diese Entwicklung für die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erwarten ist. Für die Abschätzung der Entwicklung in den nächsten fünf Jahre (2018-2023) wird

daher für die Inzidenz die vom RKI für das Jahr 2018 geschätzte und für die Prävalenz die beim ZfKD zuletzt verfügbare rohe Erkrankungsrate als konstant angenommen. Zusammen mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl wird die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung für die Jahre 2018-2023 berechnet (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen) <sup>b</sup>	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2018	weiblich	41.413	10,6	4.440 <sup>a</sup>	26,9	11.140
	männlich	40.159	30,2	12.200 <sup>a</sup>	90,6	36.384
2019	weiblich	41.375	10,6	4.386	26,9	11.130
	männlich	40.158	30,2	12.128	90,6	36.383
2020	weiblich	41.309	10,6	4.379	26,9	11.112
	männlich	40.125	30,2	12.118	90,6	36.353
2021	weiblich	41.218	10,6	4.369	26,9	11.088
	männlich	40.056	30,2	12.097	90,6	36.291
2022	weiblich	41.122	10,6	4.359	26,9	11.062
	männlich	39.980	30,2	12.074	90,6	36.222
2023	weiblich	41.021	10,6	4.348	26,9	11.035
	männlich	39.897	30,2	12.049	90,6	36.147

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen, wenn nicht anders gekennzeichnet.  
a: Schätzungen des RKI (5).  
b: Letzte verfügbare Angabe aus der Datenbank des ZfKD (2014) (51).

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; 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; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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](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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Pembrolizumab	279-486	243-424

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 4.

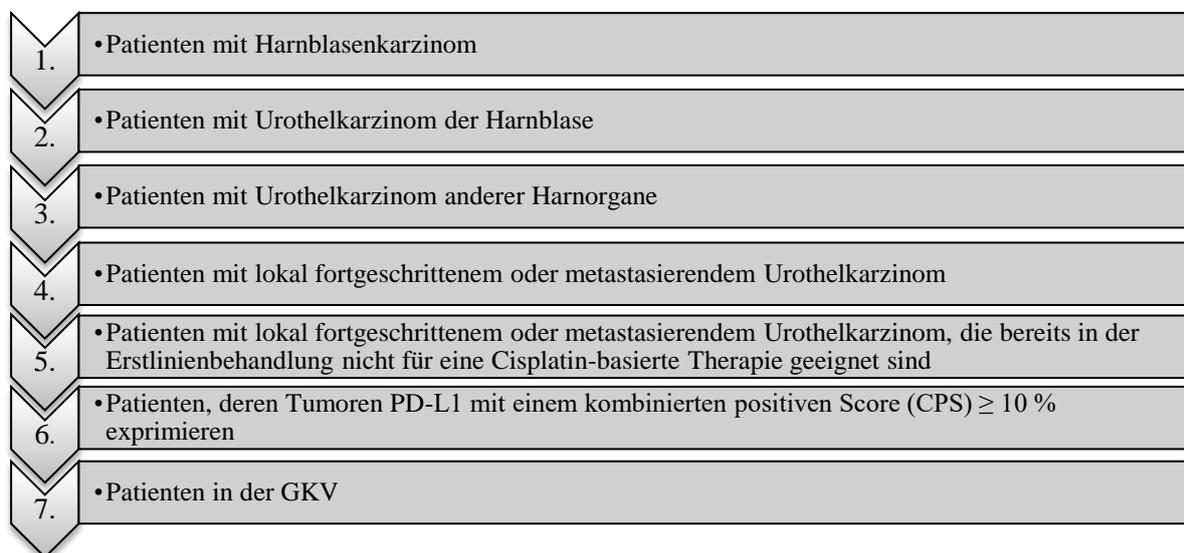


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

### 1. Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom

Die in Tabelle 3-4 aufgeführte, durch das RKI für das Jahr 2018 geschätzte, Anzahl an Neuerkrankungen - 16.600 Patienten - wird im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation in den Schritten 2-6 verwendet.

### 2. Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Vier epidemiologische Krebsregister liefern Informationen zur Verteilung des Urothelkarzinoms bei Tumoren der Harnblase (Tabelle 3-6). Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird der Mittelwert der in diesen Registern berichteten Anteile als Näherung herangezogen. Demnach wird von einem Anteil des Urothelkarzinoms von 93,82 % an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome ausgegangen. Der verbleibende Anteil an Harnblasenkarzinomen beinhaltet Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Sarkome, kleinzellige/neuroendokrine Karzinome, sonstige Malignome und weitere unspezifische/ungenau bezeichnete Karzinome.

Tabelle 3-6: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Krebsregister (Quelle)	Berichtsjahr(e)	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle
Nordrhein-Westfalen (54)	2014	92,79 %
Bremen (55)	2009-2011	93,47 %
Hessen (56)	2011	91,70 %
Oberfranken (57)	2002-2009	97,30 %
<b>Mittelwert</b>		<b>93,82 %</b>

Die alleinige Betrachtung des Auftretens von Urothelkarzinomen der Harnblase würde zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Im Folgenden wird der Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane mit Ausnahme der Harnblase geschätzt, um eine bessere Näherung an die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erhalten.

### 3. Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane

Für die prozentualen Anteile an Patienten mit einem Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65), des Harnleiters (C66) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) finden sich keine Angaben in deutschen Krebsregistern.

In einer von Swartz et al. publizierten epidemiologischen Studie zur Inzidenz des Harnröhrenkarzinoms (C68) in den USA, lag in 54,98 % der Patienten (888 von 1.615 Patienten) ein Urothelkarzinom vor (58). Das Projekt „RARECARE“ macht Schätzungen

zur Prävalenz und Inzidenz seltener Krebsleiden in Europa. Hierbei werden populationsbezogene Krebsregister-Daten europäischer Patienten herangezogen, deren Erkrankungen zwischen 1995 und 2002 diagnostiziert wurden (59). Der prozentuale Anteil des Urothelkarzinoms beim Harnröhrenkarzinom (C68), wurde in diesem Projekt auf 65,68 % geschätzt (2.819 von 4.292 Patienten). Die ICD-10 Diagnose C68 beinhaltet neben dem Harnröhrenkarzinom bösartige Neubildungen der Harnorgane, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C64-C67 klassifiziert werden können, sowie bösartige Neubildungen nicht näher bezeichneter Harnorgane. Für die Anteile des Urothelkarzinoms an der Diagnose C68 wurden keine Publikationen identifiziert. Im Folgenden werden deshalb für den Anteil des Urothelkarzinoms an C68 die Angaben zum Harnröhrenkarzinom herangezogen.

Der Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65) und Harnleiters (C66) wurde mit 92,33 % (46.368 von 50.222 Patienten) angegeben (59). In einer weiteren Studie die in den USA durchgeführt wurde, lag der prozentuale Anteil an Urothelkarzinom des Nierenbeckens- (C65) und Harnleiterkarzinoms (C66) bei 96,62 % (458 von 474 Patienten) (60). Getrennte Angaben für Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom konnten nicht identifiziert werden.

Publizierte prozentuale Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane mit Ausnahme der Harnblase sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane

<b>Bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10)</b>	<b>Anzahl Patienten mit Karzinom der Harnorgane</b>	<b>Patienten mit Urothelkarzinom n (%)</b>
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	1.615	888 (54,98 %) (58)
	4.292	2.819 (65,68 %) (59)
	<b>5.907</b>	<b>3.707 (62,76 %)</b>
Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66)	474	458 (96,62 %) (60)
	50.222	46.368 (92,33 %) (59)
	<b>50.696</b>	<b>46.826 (92,37 %)</b>
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl der Patienten		

Für die Herleitung des Anteils an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane mit Ausnahme der Blase werden die vom RKI gemeldeten Neuerkrankungen im Jahr 2013 zum Harnblasenkarzinom, Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66), sowie der sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgane (C68) herangezogen (Tabelle 3-3). Mit Hilfe der jeweiligen prozentualen Anteile an Urothelkarzinomen kann der Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Tumore der Harnorgane geschätzt werden (siehe Tabelle 3-8). Für die Gesamtheit der Urothelkarzinome kann demnach ein Anteil von 86,38 % an Harnblasenkarzinom, 10,99 % an Karzinom des Harnleiters und Nierenbeckens und 2,64 % an Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane angenommen werden.

Die unter 2. berechnete Anzahl an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase stellt demnach 86,38 % der Gesamtheit der Urothelkarzinome dar. Diese Anzahl an Patienten wird im Folgenden auf 100 % hochgerechnet, um auch Patienten mit einem Urothelkarzinom der anderen Harnorgane zu berücksichtigen.

Tabelle 3-8: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane

	Harnblase (C67)	Nieren- becken (C65)	Harnleiter (C66)	Sonstige nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Tumore der Harnorgane (C65-C68)
Inzidenz (Fallzahl)	15.942	1.306	747	725	18.720
		2.053			
Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom	93,51 % (Tabelle 3-6)	92,37 % (Tabelle 3-7)		62,76 % (Tabelle 3-7)	-
Geschätzte Fallzahl Urothelkarzinom	14.907	1.896		455	17.259
Prozentualer Anteil an der Gesamtheit aller Tumore der Harnorgane (C65- C68)	86,38 %	10,99 %		2,64 %	100 %
Quelle: (51)					

#### 4. Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom

##### 4.a) Metastasierendes Urothelkarzinom

Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom werden dem Stadium IV zugeteilt. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV wird mittels der Auswertungen des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) und des Krebsregisters Oberfranken berechnet. In beiden Registern waren in etwa drei Viertel der gemeldeten Harnblasenkarzinome Männer betroffen. Gemäß der aktuellen ICD-10 Klassifikation werden in situ Tumore (Tis) und nicht-invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert (4) und sind demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten. Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase (ICD-10 D41.4) oder Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (ICD-10 D09.0) werden jedoch in Krebsregistern oftmals ergänzend dargestellt. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patienten im Stadium 0 (GKR) bzw. 0a und 0is (Oberfranken) daher nicht berücksichtigt. Der so berechnete Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV lag bei 10,8 % bzw. 14,5 % (siehe Tabelle 3-9). Hieraus wird ein Mittelwert von 12,6 % Urothelkarzinom-Patienten im Stadium IV berechnet, der für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3-13 herangezogen wird.

Tabelle 3-9: Prozentuale Verteilung der Stadien

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patienten im jeweiligen Stadium
Gemeinsames Krebsregister Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (61)	2009-2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I: 20,3 %<sup>a</sup></li> <li>• Stadium II: 12,4 %<sup>a</sup></li> <li>• Stadium III: 6,2 %<sup>a</sup></li> <li>• Stadium IV: 10,8 %<sup>a</sup></li> <li>• Ohne Angabe: 50,3 %<sup>a</sup></li> </ul>
Tumorzentrum/Krebsregister Oberfranken (57)	2002-2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I: 39,3 %<sup>b</sup></li> <li>• Stadium II: 27,0 %<sup>b</sup></li> <li>• Stadium III: 10,5 %<sup>b</sup></li> <li>• Stadium IV: 14,5 %<sup>b</sup></li> <li>• Ohne Angabe: 8,7 %<sup>b</sup></li> </ul>
<b>Mittelwert</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I: 29,8 %</li> <li>• Stadium II: 19,7 %</li> <li>• Stadium III: 8,4 %</li> <li>• Stadium IV: 12,6 %</li> </ul>
a: Gesamtpopulation (n=5.598) abzüglich Patienten im Stadium 0 (n=2.125)		
b: Gesamtpopulation (n=2.366) abzüglich Patienten im Stadium 0a und 0is (n=1.228)		

#### 4.b) Lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Neben den Patienten, die im Jahr 2017 neu im Stadium IV diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab auch Patienten geeignet, die im Vorjahr mit einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet. Zur Abschätzung der Anzahl dieser Patienten werden zunächst die in Tabelle 3-9 berechneten Anteile an Patienten im Stadium I bzw. II und III auf die Gesamtzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016 (16.400 Patienten, siehe Tabelle 3-4) bezogen. Im Jahr 2016 gab es demnach geschätzte 4.887 Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium I. Bei Patienten im Stadium I lässt sich der Tumor üblicherweise durch die TUR entfernen, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorprogression innerhalb eines Jahres nach einer TUR mit 1-17 % angegeben wird (35). Unter den Annahmen, dass bei allen Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird und einer Tumorprogressions-Wahrscheinlichkeit von 1-17 %, schreitet demnach bei 49-831 Patienten die Erkrankung zu einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom im Stadium II-IV fort. Als Standardtherapie für diese Patienten wird die radikale Zystektomie eingesetzt (62).

Der Anteil an Patienten mit Tumorprogression nach einer radikalen Zystektomie wird aus der von Hautmann et al. publizierten Studie entnommen. In dieser retrospektiven Studie wurden 788 Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, in denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, analysiert. In 17,9 % der Patienten trat nach dem Eingriff Fernmetastasen auf (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) (37). Im Folgenden wird daher angenommen, dass bei 17,9 % der Patienten im Stadium II und III die Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet.

Somit ergeben sich zusätzlich zu den im Jahr 2017 im Stadium IV diagnostizierten Patienten insgesamt 833-973 Patienten (siehe Tabelle 3-10), für die im Jahr 2019 eine Therapie mit Pembrolizumab geeignet wäre. In der Folge wird mit zusätzlichen 833 Patienten als Untergrenze und 973 Patienten als Obergrenze weitergerechnet.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium IV nach kurativer Behandlung

	Anzahl an Patienten	Progressions-Wahrscheinlichkeit	Anzahl an Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach Therapie (Min-Max)
aus Stadium I	4.887 <sup>a</sup>	1-17 %	49-831
aus Stadium I-II/III	4.655-5.437 <sup>b</sup>	17,9 %	833-973
a: 29,8 % (siehe Tabelle 3-9) aller Neuerkrankungen im Jahr 2016 (16.400 Patienten, siehe Tabelle 3-4).			
b: 28,1 % (siehe Tabelle 3-9) aller Neuerkrankungen im Jahr 2016 (16.400 Patienten, siehe Tabelle 3-4) plus 49-831 Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach transurethraler Resektion im Stadium I.			

Neben den hier genannten Patienten, deren Erkrankung trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet, sind auch Patienten im Stadium III mit der Diagnose T4a für eine Therapie mit Pembrolizumab geeignet. Da zur Verteilung der einzelnen Diagnosestadien innerhalb des Stadium III keine Angaben identifiziert wurden, kann für Patienten im Stadium III T4a keine zusätzliche Schätzzahl ermittelt werden. Dies führt eventuell zu einer leichten aber nicht quantifizierbaren Unterschätzung der Patientenzahlen. Die Berücksichtigung aller Patienten im Stadium III würde allerdings zu einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahlen führen.

##### **5. Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits in der Erstlinienbehandlung nicht für eine Cisplatin-basierter Therapie geeignet sind**

Eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie ist die Standard-Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (6). In einem internationalen Konsensus von Experten wurden Kriterien festgelegt, die Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, definieren (siehe Abschnitt 3.2.2) (6, 45). Das Vorliegen mindestens eines der genannten Kriterien gilt als hinreichend für die Einstufung als „nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet“ (6). Gemäß Einschätzung der aktuellen deutschen Leitlinie erfüllen ca. 30-50 % aller Patienten mit Urothelkarzinom die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin nicht (6, 63, 64). Die Schätzspanne für die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits in der Erstlinienbehandlung nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, ergibt sich somit durch Multiplikation der in Schritt 3 ermittelten Untergrenze der Spanne für die Gesamtanzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit 30 % bzw. durch Multiplikation der Obergrenze mit 50 % (vgl. Tabelle 3-13).

## 6. Anzahl der Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren

Für die Einschränkung der Patientenpopulation auf Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS  $\geq 10$ ) wird auf Daten der beiden Zulassungsstudien Studien KEYNOTE 045 und 052 zurückgegriffen (Tabelle 3-11). Es konnten keine weiteren Quellen zum Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression identifiziert werden. Der Anteil an Patienten mit einem CPS  $\geq 10$  lag in der Studie KEYNOTE 045 bei 31,2 % und bei 29,7 % in der Studie KEYNOTE 052. Als Näherung an den Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, wird im Folgenden vereinfachend von einem Anteil von 30 % ausgegangen.

Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren

Quelle	Patienten (n/N)	Anteil (%)
KEYNOTE 045	164/526	31,2
KEYNOTE 052	110/370	29,7

Anteile bezogen auf die Anzahl an Patienten mit vorliegender PD-L1-Testung (ohne fehlende Werte).

CPS: Kombiniertes positives Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1  
Quellen: (65, 66)

## 7. Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Es wird von einem Anteil von 87,1 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (67) – diese belaufen sich auf 72.229.000 GKV-Versicherte im Jahr 2017 (Stand Juni 2018) – sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2018, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (68) (siehe Tabelle 3-12), herangezogen.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.887.000
GKV-Versicherte	72.229.000
Anteil GKV-Versicherte	87,1 %

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.  
Quellen: (67, 68)

### Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-13 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom und der unter 2. bis 5. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-5

erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
<b>1.) Patienten mit Harnblasenkarzinom</b>		16.600	siehe Tabelle 3-4 (Quelle: eigene Hochrechnung)
<b>2.) Anteil von 1.) Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase</b>	93,82	15.574	siehe Tabelle 3-6 (54-57)
<b>3.) Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane</b>	- <sup>a</sup>	18.021	siehe Tabelle 3-8 (58-60)
<b>4.) Anteil von 3.) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom</b>	-	3.104-3.244	
a) Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose	12,6	2.271	siehe Tabelle 3-9 (57, 61)
b) Patienten im Stadium IV nach kurativer Behandlung	-	833-973	siehe Tabelle 3-10 (35, 37)
<b>5.) Anteil von 4.) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits in der Erstlinienbehandlung nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</b>	30-50	931-1.622	(6, 63, 64)
<b>6.) Anteil von 5.) Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS <math>\geq 10</math> exprimieren</b>	30	279-487	siehe Tabelle 3-11 (65, 66)
<b>7.) Anteil von 6.) GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	87,1	<b>243-424</b>	siehe Tabelle 3-12 (67, 68)
Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen. a: Unter 2. berechnete Anzahl an Patienten (86,38 %), hochgerechnet auf 100 %.			
CPS: Kombiniertes positiver Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	Nicht quantifizierbar	243-424
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Pembrolizumab wird in der vorliegenden Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren 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 Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (6) „S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben aus internationalen Leitlinien sowie Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen entnommen.

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (51), sowie die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 (5).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (54-57) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen. Die Studien wurden mittels einer orientierenden Recherche ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) identifiziert und sind in den entsprechenden Abschnitten referenziert. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV (67) vom Juni 2018 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2017 (basierend auf dem Zensus 2011) (68).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Tabelle 3-13 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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
3. Grivas PD, Melas M, Papavassiliou AG. The biological complexity of urothelial carcinoma: Insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Seminars in cancer biology*. 2015;35:125-32.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68). 2018. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-c64-c68.htm>. [Zugriff am: 24.10.2018]
5. 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?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 24.10.2018]
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016.
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004. Verfügbar unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>. [Zugriff am: 24.10.2018]
9. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *The Journal of Urology*. 1979;122(2):163-4.
10. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524-30.
11. Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(5):955-75.
12. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second Cancers Among 104,760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1634-43.
13. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(1):107-10.
14. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation Therapy for Prostate Cancer Increases Subsequent Risk of Bladder and Rectal Cancer: A Population Based Cohort Study. *J Urol*. 2008;180(5):2005-9.

15. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005;366(9486):649-59.
16. Lucca I, Klatter T, Fajkovic H, de Martino M, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nature reviews Urology*. 2015;12(10):585-92.
17. du Manoir JM, Richter S, Sridhar SS. Urothelial cancer: Impact of gender on stage at diagnosis and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(5 Suppl):316.
18. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. *The British journal of general practice*. 2012;62(602):e598-604.
19. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder Cancer Detection and Monitoring: Assessment of Urine- and Blood-Based Marker Tests. *Molecular diagnosis & therapy*. 2013;17(2):71-84.
20. vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, Rossi R, Borgermann C, Schenck M, et al. Correlation of Pathological and Cytological-Cytometric Grading of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. *Urologia internationalis*. 2011;86(1):36-40.
21. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2015.
22. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmstrom PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016.
23. Aggen DH, Drake CG. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5(1):94.
24. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Research and reports in urology*. 2018;10:7-16.
25. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2014;21(3):231-7.
26. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *International immunology*. 2015;27(1):39-46.
27. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1421-7.
28. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
29. 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 opinion on therapeutic targets*. 2015;19(2):201-11.
30. 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.
31. 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.

32. 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. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.
33. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-92.
34. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(2):212-20.
35. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5.
36. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2414-22.
37. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. *J Urol*. 2006;176(2):486-92.
38. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(1):14-20.
39. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
40. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;17(17):3068-77.
41. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1107-13.
42. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination With Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(7):1066-73.

43. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;46 Suppl:S105-15.
44. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-8.
45. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):211-4.
46. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
47. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2017.
48. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama*. 2016;315(15):1600-9.
49. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):908-18.
50. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2521-32.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). 2018. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [Zugriff am: 24.10.2018]
52. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 26.10.2018]
53. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 24.10.2018]
54. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2016 mit Datenreport 2014. 2016. Verfügbar unter: [http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichung/en/LKR\\_Jahresbericht\\_2016.pdf](http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichung/en/LKR_Jahresbericht_2016.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]

55. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>. [Zugriff am: 24.10.2018]
56. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011. 2015. Verfügbar unter: [https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs\\_in\\_hessen\\_2015\\_0.pdf](https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]
57. Krebsregister Oberfranken in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Oberfranken e.V. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009. . 2014. Verfügbar unter: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Jahresberichte/Jahresbericht TZ Bayreuth 2011.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Jahresberichte/Jahresbericht_TZ_Bayreuth_2011.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]
58. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164-8.
59. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *European journal of cancer*. 2012;48(4):456-64.
60. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology*. 2006;67(3):518-23.
61. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin Brandenburg Mecklenburg-Vorpommern Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. 2015. 2015. Verfügbar unter: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>. [Zugriff am: 24.10.2018]
62. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
63. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of Renal Impairment on Eligibility for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
64. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2432-8.
65. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 045 (P045V01): A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 2017.
66. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 052 (P052V01MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. 2017.
67. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2018. Verfügbar unter:

- [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.06.2018. 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 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Pembrolizumab:</u> 17 Zyklen	<u>Pembrolizumab:</u> 1 Tag je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin+Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 Tage je Zyklus
<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>				
CPS: Kombiniertes positiver Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.				

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

### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

#### **Pembrolizumab**

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren, angezeigt. Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab

erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (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 Vergleichstherapie**

#### ***Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin***

In der Indikation fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom wird für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin die Milligramm-Dosis über die Calvert-Formel errechnet:  $4,5x (GFR + 25)$ . Da die eingeschränkte Nierenfunktion ein häufiges Merkmal bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist, wird im Folgenden für die Berechnung eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min angenommen. Somit ergibt sich eine Carboplatin-Dosis von 382,50 mg, die als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus verabreicht wird (3, 4). Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Harnblasenkarzinom beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF), über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis sollte an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin gegeben werden. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Therapiezyklus oder beim nächsten Therapiezyklus erfolgen (3, 5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Carboplatin und Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus; 200 mg 1x pro Zyklus intravenös	<u>Pembrolizumab:</u> 17 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Carboplatin+Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus; 382,50 mg 1x pro Zyklus intravenös  <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus; 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2x pro Zyklus intravenös	<u>Carboplatin:</u> 17 <sup>a</sup>  <u>Gemcitabin:</u> 34 <sup>a</sup>
<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>CPS: Kombiniertes positiver Score; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 17 <sup>a</sup>	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2x 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 34 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch = 3.400 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin+ Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 17 <sup>a</sup>  <u>Gemcitabin:</u> 34 <sup>a</sup>	<u>Carboplatin:</u> 382,50 mg; 1x 450 mg  <u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1.900 mg; 2x 1.000 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 450 mg = 7.650,00 mg  <u>Gemcitabin:</u> 68 Durchstechflasche à 1.000 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch = 68.000 mg
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.				
CPS: Kombiniertes positiver Score; DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den

Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-5) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (6) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (7). 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 (8). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85 kg aufgeführt (6).

Die Kalkulation der Körperoberfläche  $O$  erfolgte in Bezug auf das Gewicht  $G$  und die Körpergröße  $H$  anhand der folgenden Formel (7):

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

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

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

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab***

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus empfohlen (1, 2). Mit einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen 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 Vergleichstherapie**

#### ***Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin***

In Kombination mit Gemcitabin wird Carboplatin in der Indikation fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in einer Dosis von 382,50 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (3, 4). Pro Zyklus wird somit eine Durchstechflasche à 450 mg verabreicht. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei jährlich maximal 17 Zyklen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 450 mg. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Harnblasenkarzinom beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert (3, 5). Die Dosis sollte an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin gegeben werden. Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (7) pro Behandlungstag 1.900 mg verabreicht, was zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg entspricht. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen und unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 68 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 3.234,94 €	3.051,69 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 181,48 € <sup>c</sup> )
	KEYTRUDA® 50 mg 1.646,13 €	1.553,62 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 90,74 € <sup>c</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Carboplatin	CARBOPLATIN KABI® 10 mg/ml 50 mg: 34,33 €	31,45 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1,11 € <sup>c</sup> )
	CARBOPLATIN KABI® 10 mg/ml 150 mg: 82,74 €	77,56 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,41 € <sup>c</sup> )
	CARBOPLATIN KABI® 10 mg/ml 450 mg: 227,91 €	215,85 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 10,29 € <sup>c</sup> )
	CARBOPLATIN KABI® 10 mg/ml 600 mg: 300,51 €	285,00 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 13,74 € <sup>c</sup> )
Gemcitabin	GEMCITABIN VENUS® 200 mg: 28,68 €	26,07 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,84 € <sup>c</sup> )
	GEMCITABIN VENUS® 1.000 mg: 74,21 €	69,44 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 3,00 € <sup>c</sup> )
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V.  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.		

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

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. 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 die Therapien ab dem 15.11.2018 (9). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 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 gültig vom 01.08.2010 bis 31.12.2022

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-17) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-18) 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 Apothekenabgabepreis für eine Packung Pembrolizumab mit je 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 1.646,13 €, für eine Packung mit je 4 ml à 25 mg/ml (entsprechend 100 mg) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.234,94 €.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab pro Patient

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

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von KEYTRUDA® 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) Packung.

Gemäß Fachinformation von KEYTRUDA® (Pembrolizumab) werden pro Patient und Behandlungszyklus 200 mg verabreicht (1, 2).

Die Behandlung erfolgt in einem 21-tägigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen durchschnittlichen Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 103.757,46 €.

### **Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin***

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,33 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,74 €, für Carboplatin 450 mg 227,91 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Gemcitabin 200 mg beträgt 28,68 € und für Gemcitabin 1.000 mg 74,21 €.

Tabelle 3-20: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin

Bezeichnung	CARBOPLATIN KABI® (Carboplatin) 10 mg/ml Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,33 €	82,74 €	227,91 €	300,51 €
abzüglich Apothekenrabatt ( 130 Abs. 1 SGB V)	(1,77 €)	(1,77 €)	(1,77 €)	(1,77 €)
abzüglich Herstellerrabatt (§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V)	(1,11 €)	(3,41 €)	(10,29 €)	(13,74 €)
abzüglich Preismoratorium (§ 130a Abs. 3a SGB V)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzüglich Generikarabatt (§ 130a Abs. 3b SGB V)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,45 €	77,56 €	215,85 €	285,00 €
<b>Maximal Arzneimittelkosten</b>				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (215,85 € x 1 Gabe) = 3.669,45 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch.				

Tabelle 3-21: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	GEMCITABIN VENUS® (Gemcitabin) Trockensubstanz ohne Lösungsmittel	
	200 mg	1.000 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	28,68 €	74,21 €
abzüglich Apothekenrabatt ( 130 Abs. 1 SGB V)	(1,77 €)	(1,77 €)
abzüglich Herstellerrabatt (§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V)	(0,84 €)	(3,00 €)
abzüglich Preismoratorium (§ 130a Abs. 3a SGB V)	k. A.	k. A.
abzüglich Generikarabatt (§ 130a Abs. 3b SGB V)	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	26,07 €	69,44 €
<b>Maximale Arzneimittelkosten</b>		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (69,44 € x 2 Flaschen x 2 Gaben) = 4.721,92 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Der Taxe-VK für Carboplatin und Gemcitabin beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN KABI® bzw. GEMCITABIN VENUS®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (9).

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

- 31,45 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,56 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 215,85 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von GEMCITABIN VENUS® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 26,07 € für die 200 mg (ein Stück) Packung,
- 69,44 € für die 1.000 mg (ein Stück) Packung.

In Kombination mit Gemcitabin wird Carboplatin in der Indikation fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 382,50 mg verabreicht (3, 4), was bei einem erwachsenen Patienten einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 450 mg entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 450 mg ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Carboplatin-Behandlung von 3.669,45 € pro Patient.

Bei einer zweimaligen Gabe von Gemcitabin pro 21-tägigem Zyklus in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Harnblasenkarzinom (3, 5) werden pro Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin verbraucht. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 68 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 4.721,92 €.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 8.391,37 € 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 3-22 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 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-22: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (BMWI Gutachten)	2	34
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	2	34
BMWI: Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie; CPS: Kombiniertes positiver Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1, 2, 4, 5).

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

### **Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:**

#### ***Pembrolizumab (KEYTRUDA®)***

##### *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 ist gemäß des im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) erstellten Gutachtens ein Zuschlag von 85,00 € je Packung heranzuziehen (10).

##### *Infusion, Dauer mindestens zehn 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 einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (11).

#### ***Carboplatin (CAROPLATIN KABI®)***

##### *Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4). Für die Herstellung ist gemäß des im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) erstellten Gutachtens ein Zuschlag von 85,00 € je Packung heranzuziehen (10).

##### *Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten*

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten (4). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (11).

**Gemcitabin (GEMCITABIN VENUS®)***Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5). Für die Herstellung ist gemäß des im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) erstellten Gutachtens ein Zuschlag von 85,00 € je Packung heranzuziehen (10).

*Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten*

Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (11).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)</b>	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	85,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,07 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Carboplatin (CARBOPLATIN KABI®)</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	85,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,07 €
<b>Gemcitabin (GEMCITABIN VENUS®)</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	85,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,07 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (Tabelle 3-23).

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

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen war bisher die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen (12). Der Presse ist zu entnehmen, dass diese Vereinbarung im Juli 2018 seitens des Deutschen Apothekerverbandes (DAV) gekündigt worden sei (13). Inwiefern die aktuelle Hilfstaxe durch den DAV wirksam gekündigt wurde und eine eventuelle Kündigung unter anderem auch den Wirkstoff Pembrolizumab betrifft, ist uns nicht bekannt. Aufgrund der bestehenden Unsicherheit ziehen wir in diesem Sonderfall hilfsweise ein Gutachten der 2HM & Associates GmbH heran, welches im Auftrag des BMWI erstellt wurde. Darin wird unter anderem eine kostendeckende Vergütung in Höhe von 85,00 € für parenterale Zubereitungen empfohlen. Wir folgen dieser Empfehlung und setzen diesen Richtwert in Höhe von 85,00 € sowohl für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen als auch für parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern an (10).

***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (11).

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (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 3-24: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	351.135,00 €- 612.680,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	103,19 €	25.075,17 €- 43.752,56 €
		<b>Pembrolizumab Zusatzkosten gesamt</b>	<b>1.548,19 €</b>	<b>376.210,17 €- 656.432,56 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.445,00 €	351.135,00 €- 612.680,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	103,19 €	25.075,17 €- 43.752,56 €
		<b>Carboplatin Zusatzkosten gesamt</b>	<b>1.548,19 €</b>	<b>376.210,17 €- 656.432,56 €</b>
Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.890,00 €	702.270,00 €- 1.225.360,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	206,38 €	50.150,34 €- 87.505,12 €
		<b>Gemcitabin Zusatzkosten gesamt</b>	<b>3.096,38 €</b>	<b>752.420,34 €- 1.312.865,12 €</b>

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+ Gemcitabin Zusatzkosten gesamt	4.644,57 €	1.128.630,51 €- 1.969.297,68 €

CPS: Kombiniertes positiver Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) 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 3-25: 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	105.305,65 €	25.589.272,95 €- 44.649.595,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Carboplatin (CARBOPLATIN KABI <sup>®</sup> )+Gemcitabin (GEMCITABIN VENUS <sup>®</sup> )	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	13.035,94 €	3.167.733,42 €- 5.527.238,56 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
CPS: Kombiniertes positiver Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

### 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 untersuchte Anwendungsgebiet „Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren“ umfasst erwachsene Patienten im Krankheitsstadium IV und Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet (siehe Abschnitt 3.2.4).

Da für diese Patienten derzeit kaum Therapieoptionen verfügbar sind, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten Pembrolizumab erhalten wird.

Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 243-424 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Frage 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 052 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, bei 14,5 %.

### **Patientenpräferenzen**

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab den Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine dringend benötigte Therapieoption zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten werden. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der 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 Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 2, 4, 5).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2018) entnommen (9). Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen (11). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung Wiesbaden) (6).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
3. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(33):5634-9.
4. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation CARBOPLATIN KABI® (Carboplatin) 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2018.
5. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2015.
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriff am: 14.11.2018]
7. 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.
8. 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. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]

9. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2018.
10. 2HM & Associates GmbH. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise - Ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie. 2018.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2018. 2018.
12. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parentale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2015. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrag/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01012015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf). [Zugriff am: 24.10.2018]
13. Pharmazeutische Zeitung online. Nun also doch: DAV kündigt Hilfstaxe. 2018. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=77408>. [Zugriff am: 03.09.2018]

### 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 Urothelkarzinom*

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, müssen Tumoren mit einer PD L1-Expression mit CPS  $\geq 10$  aufweisen. Das Anwendungsgebiet lautet dabei wie folgt: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt.“

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 (1, 2).

#### 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<sup>®</sup> verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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-052 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. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24<sup>o</sup>Monaten behandelt werden.

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

### **Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

#### Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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 ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  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 Metastasen der zentralen Nervensystems (ZNS); Patienten mit ECOG Performance Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom); humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper

in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem ULN;  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Des Weiteren galt für die Zulassungsstudie KEYNOTE-052 im zugelassenen Indikationsgebiet: Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte. Ferner gilt folgende Empfehlung: In Ermangelung von Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG Performance Status 3) und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden (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 (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 II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

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

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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<sup>®</sup> vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA<sup>®</sup> voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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)

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

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
  - Immunvermittelte Nebenwirkungen
    - Pneumonitis
    - Kolitis
    - Hepatitis
    - Nephritis
    - Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
    - Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich:
    - Uveitis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen nach Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose
    - Potenzielles Risiko von Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) einschließlich „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben oder nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allo-SZT in der Krankengeschichte
  - Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

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 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
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
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013 einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
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	2Q 2021
<p>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), HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	<p>2Q 2020</p> <p>2Q 2019</p> <p>4Q 2021</p> <p>4Q 2024</p>
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	3Q 2018
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	2Q 2019
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	2Q 2019

Beschreibung	Fällig am
fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023
HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; IHC: Immunhistochemisch; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RNA: Ribonucleic Acid; RFS/DMFS: Rezidivfreies Überleben/Fernmetastasenfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben. 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 3-27 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments 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 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Immunvermittelte Kolitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
Immunvermittelte Hepatitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Immunvermittelte Nephritis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebennieren-insuffizienz)</li> <li>Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis)</li> <li>Typ-1-Diabetes mellitus</li> </ul>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien (Hypophysitis [einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz]; Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ-1-Diabetes mellitus) als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Risiko schwerer Hautreaktionen, einschl. SJS und TEN, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>• Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose</li> </ul>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben (Guillain-Barré-Syndrom, Myocarditis, Enzephalitis sind ebenso in Abschnitt 4.2 beschrieben), einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>• Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> <li>• Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von Enzephalitis und Sarkoidose nach Markteinführung.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen</b>		
<p>Infusionsbedingte Reaktionen</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
<b>Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>		
<p>Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul>	<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"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immun-vermittelten Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<p>Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN013, KN087, KN204)</li> </ul>
<p>Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> <li>• 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</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität</b>		
Immunogenität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchführung von Anti-Drug-Antikörper (ADA) Bewertungen in verschiedenen Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorarten im Pembrolizumab-Studienprogramm</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>		
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"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitsicherheit	Keine Risikominimierung gewährleistet	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in anderen laufenden Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
Sicherheit bei Patientenpopulationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine Risikominimierung gewährleistet	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsüberwachung in laufenden weltweiten Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventspezifischer Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu immunvermittelten Nebenwirkungen</li> </ul>
ADA: Anti-Drug-Antikörper; GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PIP: Pediatric Investigation Plan; PSUR: Periodic Safety Update Reports. Quelle: (4)		

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Dosierung

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

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

#### Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad >3 Hyperglykämie (Glukose >250 mg/dl oder >13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose  Hyperthyreose Grad $\geq 3$	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 Kortikosteroid-Behandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.  Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit >3 bis 5-facher Erhöhung von 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)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad $\geq 3$ mit >5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder >3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten $\geq 0$ %igen und $\geq 1$ Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	dauerhaftes Absetzen
	Grad 3 oder 4 Enzephalitis	
	Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom	
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen

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 3-28 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**

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

### **Bestimmung des PD-L1-Status**

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

### **Immunvermittelte Nebenwirkungen**

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

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

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-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der

Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

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

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

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

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA<sup>®</sup> wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

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

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

#### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)*

##### Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

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

##### Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

#### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

#### **Erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen (KN-052)**

##### ***Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit Urothelkarzinom, die als nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet gelten und deren Tumoren PD L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren***

Entsprechend der Baselinecharakteristika und der prognostischen Charakteristika der Erkrankung der Studienpopulation von KEYNOTE-052 war ein Teil der Patienten für eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie geeignet; der Nutzen für diese Patienten wird

derzeit in einer Vergleichsstudie untersucht. Die Studie schloss darüber hinaus Patienten ein, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet waren, zu dieser Patientengruppe stehen keine randomisierten Daten zur Verfügung. Außerdem liegen keine Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG Performance Status 3), die als nicht für eine Chemotherapie geeignet gelten, vor. In Ermangelung dieser Daten sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei dieser Population und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden.

### ***Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten***

#### Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

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

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom stehen hinsichtlich der Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten, für die aus anderen Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemotherapie eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

### ***Patientenkarte***

Jeder Arzt, der KEYTRUDA<sup>®</sup> verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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 Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

#### *KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25°C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA<sup>®</sup> ist als Referenz diesem Dossier beigefügt.

### **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<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
3. MSD SHARP & DOHME. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA<sup>®</sup>. Stand der Information: Oktober 2018.
4. MSD SHARP & DOHME. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA<sup>®</sup>.

5. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
6. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.