

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

*Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen
Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in
Kombination mit Axitinib*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
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.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms.....	19
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	19
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere für Deutschland, ICD-10 C64	23
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2005-2014, alle Altersklassen.....	25
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2018, 2019 und die kommenden fünf Jahre	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2005-2014; Alterseinschränkung: 20- bis \geq 85-Jährige.....	30
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2018 und 2019.....	31
Tabelle 3-9: Anzahl aller Patienten mit Tumoren der Niere	31
Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom	32
Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV im Betrachtungsjahr 2019.....	33
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium I-III im Jahr 2018, mit Rezidiv	34
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab + Axitinib im Jahr 2019 in Frage kommen (Schritte 3a+3b).....	35
Tabelle 3-14: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil nach IMDC	36
Tabelle 3-15: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil nach IMDC - Details der verschiedenen Szenarien	36
Tabelle 3-16: GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
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).....	60
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-26: Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen für das zu bewertende Arzneimittel und alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Vergleichstherapien	66
Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	80
Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	84
Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	87
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2013-2014	24
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Arzneimittelkosten
ALAT, ALT	Alanin-Aminotransferase
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review
CHO	Chinese Hamster Ovary
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CPS	Combined positive Score (Kombinierter positiver Score)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
G1-L1-W1	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/ Mädchen 86,4 Jahre • W1: durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit

HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
I.E.	Internationale Einheit
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemisch
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
M	Metastasis (Metastase)
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPa s	Millipascalsekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin Mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival

PAES	Post-authorisation Efficacy Study
Pa O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States (Vereinigte Staaten)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VHL	von Hippel-Lindau
VOD	Veno-occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZK	Zusatzkosten

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.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet C handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen (1). Es wird für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen wie folgt definiert (2, 3):

- a) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstiger oder intermediärer Prognose [International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score 0-2]:
 - Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib
- b) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3):
 - Temsirolimus *oder* Sunitinib

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden nur noch MSD genannt) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt jeweils Sunitinib als zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA Beratung

Am 13. Juni 2018 fand ein G-BA Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-063) zur zVT für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Kombinationstherapie mit Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 19. Juli 2018 festgehalten (2).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt¹:

- a) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstiger oder intermediärer Prognose (IMDC-Score 0-2):
 - Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib
- b) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3):
 - Temsirolimus

Zudem erläutert der G-BA wie folgt:

„[...] dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt“ (2).

Am 16. Januar 2019 wurde MSD vom G-BA über eine Änderung der zVT informiert (3). Aufgrund einer Neubewertung des allgemeinen Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die zVT für Teilpopulation b) geändert und wie folgt bestimmt:

- b) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3):
 - Temsirolimus *oder* Sunitinib

Im Anschluss an das Beratungsgespräch am 13 Juni 2018 und die Änderung der zVT kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von „Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Kombinationstherapie mit Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen“ zu „Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen“ (1).

Im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen sind weitere Arzneimittel zugelassen, die vom G-BA jedoch nicht als zVT

¹ Vom G-BA wurden zudem folgende zVT für die Teilpopulationen c) und d) vergeben, die für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz haben:

- c) Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit Krankheitsprogression nach einer antiangiogenetischen Vortherapie: Nivolumab oder Cabozantinib
- d) Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit Krankheitsprogression nach einer Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

benannt wurden. Dies ist auf ihren geringen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext zurückzuführen. So wurde beispielsweise Interleukin 2 vom G-BA nicht als zVT benannt. Auch aus Sicht von MSD kommt Interleukin 2 aufgrund des möglichen Auftretens schwerer Nebenwirkungen und der Verfügbarkeit von therapeutischen Alternativen nicht als zVT in Betracht.

Auch die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ empfiehlt eine Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit Interleukin 2 nicht, weder als Monotherapie noch im Rahmen einer Chemoimmuntherapie (4). Die Behandlung mit Interleukin 2 (PROLEUKIN® S) ist mit einer erheblichen Toxizität verbunden. Die Verabreichung von Interleukin 2 (PROLEUKIN® S) wurde mit dem Kapillarlecksyndrom in Verbindung gebracht, das zu Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen und verminderter Organdurchblutung führt. Zudem wurden Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS), die Niere und Leber sowie den Glukosestoffwechsel beschrieben. Vorbestehende Autoimmunerkrankungen, Ergüsse und Infektionen können sich bei Anwendung von Interleukin 2 (PROLEUKIN® S) verschlimmern. Bei den meisten Patienten treten Fieber und Magendarmbeschwerden auf (5).

Der G-BA hatte am 20. Dezember 2005 die Expertengruppe im Fachbereich Onkologie mit der Bewertung von „Interferon alfa und Interleukin-2-basierten Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie“ beauftragt. Da zwischenzeitlich die Zulassung von verschiedenen neuen Arzneimitteln zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erfolgt war und somit eine Vielzahl an therapeutischen Alternativen zur Verfügung stand, wurde der Auftrag an die Expertengruppe am 15. Oktober 2009 zurückgenommen (6). Dies zeigt ebenfalls den geringeren Stellenwert der Zytokintherapien gegenüber den neueren zielgerichteten Therapieansätzen und spezifischen immunonkologischen Therapien.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 13. Juni 2018 (2), der Information über die Änderung der zVT durch den G-BA vom 16. Januar 2019 (3) sowie der Fachinformation zu Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1). Informationen zur Anwendung von Interleukin 2 beim Nierenzellkarzinom wurden der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (4) sowie der Fachinformation zu Aldesleukin (PROLEUKIN® S, rekombinantes Interleukin 2) entnommen (5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-063 - Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Stand: 19. Juli. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2018-B-063 - Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Stand: 16. Januar 2019.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 1.2). 2017. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN® S, Stand: Mai 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie. Stand: 15. Oktober. 2009. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1016/2009-10-15-AMR6-Interleukin-Rueck_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen Nierenzellkarzinom

Die Kodierung des Nierenkarzinoms gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2019 (ICD-10-GM Version 2019) lautet: C64 „Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken“ (1). Sie umfasst alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens. Vom ICD-10-Code C64 erfasst werden Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, Nephroblastome im Kindesalter (Wilms-Tumor) sowie Nierenzellkarzinome. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Nierenzellkarzinome, die knapp 96 % der betrachteten Karzinome ausmachen (2).

Das Nierenzellkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von Zellen der Nierenkanälchen (Tubuli) entsteht (3). Je ein Nierenkanälchen bildet zusammen mit einem Nierenkörperchen (Glomerulus) eine funktionelle Untereinheit der Niere, ein sogenanntes Nephron. Jede Niere besitzt etwa eine Million Nephrone (4).

Ursache/Ätiologie/Pathogenese

Krebs entsteht für gewöhnlich in einem mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (5). Den Tumorzellen wird es ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (6). Auch das Immunsystem spielt eine Rolle im Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumoren besitzen z. B. die Fähigkeit, der Überwachung durch das Immunsystem zu entgehen, so auch das Nierenzellkarzinom (7).

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wird durch verschiedene genetisch bedingte und erworbene Faktoren erhöht. Der Anteil an genetisch bedingten Fällen ist dabei relativ gering und wird mit etwa 4 % angegeben (2).

Die mit Abstand häufigste Form des hereditären Nierenzellkarzinoms ist das autosomal-dominant vererbte von Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom, das durch Mutationen im VHL-Gen hervorgerufen wird. Genträger haben bis zum Alter von 60 Jahren ein durchschnittliches Risiko

von > 70 % an einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie zu erkranken. Weitere molekulargenetisch definierte Syndrome, die mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen einhergehen, sind das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinom (8).

Zu den wichtigsten erworbenen Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht und Adipositas sowie Bluthochdruck und die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente. Zudem haben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms (8).

Histologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Histopathologisch lässt sich das Nierenzellkarzinom, entsprechend der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation von 2016, in verschiedene Subtypen einteilen (9). Die drei häufigsten Subtypen sind das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Nierenzellkarzinom. Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht mit 80-90 % mit Abstand die größte Gruppe aus. Bei 6-15 % aller Nierenzellkarzinome handelt es sich um den papillären Subtyp. Dieser wird weiter in Typ I und Typ II unterteilt. Der prozentuale Anteil des chromophoben Nierenzellkarzinoms liegt bei 2-5 % (10-12).

Häufigkeit und Prognose des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom stand mit 3,14 % an zehnter Stelle aller im Jahr 2014 neu diagnostizierter Tumorerkrankungen in Deutschland (2). Insgesamt erkrankten in Deutschland im Jahr 2014 14.960 Patienten an einem Nierenzellkarzinom. Davon entfielen 9.480 Diagnosen auf Männer und 5.480 auf Frauen (2). Somit erkrankten Männer fast zweimal häufiger an einem Nierenzellkarzinom als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag für das Jahr 2014 bei Männern bei 67 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren (2).

Für das Jahr 2018 wird die Anzahl an Neuerkrankungen an einem Nierenzellkarzinom insgesamt auf 15.100 Patienten geschätzt, hiervon 9.900 Männer und 5.200 Frauen (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4). In den letzten zehn Jahren haben sich bei den Frauen die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig. Bei den Männern dagegen sind die Raten weiterhin angestiegen. Insgesamt ist die Erkrankungsrate der Männer in etwa doppelt so hoch wie die der Frauen. Bei den Sterberaten ist bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend zu beobachten (2). Einerseits ist dies auf die zunehmend breite Anwendung der Sonografie und anderer schnittbildgebender Verfahren zurückzuführen, durch die die Tumoren in früheren Stadien als bisher detektiert werden. Andererseits hat die Einführung zielgerichteter Therapien zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt (13).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (Jahre 2013-2014) der Patienten mit Nierenzellkarzinom beträgt bei Männern und Frauen jeweils 77 %. Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist damit insgesamt vergleichsweise günstig (2). Dies ist u. a. auf eine frühzeitige Diagnose zurückzuführen (13). So wurden im Jahr 2011 von insgesamt 4.807 neu diagnostizierten Nierenzellkarzinom-Patienten in Deutschland 61,1 % dem Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium I zugeordnet, 6,6 % dem Stadium II, 14,8 % dem Stadium III, 13,5 %

dem Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium (14). Eine günstige Prognose besteht für Patienten deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird, jedoch nicht für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Einer Auswertung des Tumorregisters München von 7.518 Patienten mit Nierenzellkarzinom (Diagnosejahrgänge 1998-2016) zufolge liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 97,6 % im UICC-Stadium I, bei 88,6 % im Stadium II, bei 71,9 % im Stadium III und bei nur noch 16,6 % im Stadium IV (15).

Prognostische Faktoren

IMDC-Score

Prognostische Modelle dienen dazu, Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen. Diese Risikogruppen geben dem Arzt und dem Patienten wertvolle Informationen hinsichtlich der Prognose zum Gesamtüberleben und erleichtern entsprechend die Auswahl einer geeigneten Therapie. Zudem kann in klinischen Studien eine Stratifizierung anhand von Risikogruppen erfolgen.

Das derzeit am häufigsten verwendete prognostische Modell wurde vom IMDC entwickelt (16). Es basiert auf der Identifikation von sechs unabhängigen Risikofaktoren:

- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) oberhalb des Normwertes
- Absolute Neutrophilenzahl oberhalb des Normwertes
- Absolute Thrombozytenzahl oberhalb des Normwertes

Je nachdem wie viele Risikofaktoren bei den Patienten zutreffen, werden sie der günstigen (0 Risikofaktoren), intermediären (1–2 Risikofaktoren) oder ungünstigen (≥ 3 Risikofaktoren) Risikogruppe zugeordnet. Bei Patienten mit „metastasiertem“ Nierenzellkarzinom in der Erstlinie wird das mediane Gesamtüberleben auf 43,2 Monate bei günstigem, 22,5 Monate bei intermediärem und 7,8 Monate bei ungünstigem Risikoprofil geschätzt (16).

Klinische Symptome beim Nierenzellkarzinom

Viele Nierenzellkarzinome bleiben über einen längeren Zeitraum asymptomatisch. Bis zu 50 % dieser Tumore werden zufällig mittels Sonografie oder Schnittbildverfahren entdeckt und befinden sich tendenziell eher in den frühen Stadien. Im klinischen Alltag gibt es daher kaum noch Patienten, die mit der klassischen Befundtrias – sichtbares Blut im Urin (Makrohämaturie), Flankenschmerz und tastbare Raumforderung – beim Arzt vorstellig werden (8, 13, 17).

Weitere Symptome des Nierenzellkarzinoms können allgemeine Krankheitszeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und Fieber sein (17, 18). Zudem kann es zu

Veränderungen im Blutbild kommen. Bei Männern kann ein Nierenzellkarzinom zu einem Krampfaderbruch am Hoden führen (18).

Durch Metastasen bedingte Symptome treten entsprechend der Lokalisation der Metastasen auf. Lungen- und Knochenmetastasen kommen am häufigsten vor (8).

Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms wird dieser zunächst mittels bildgebender Verfahren bestätigt. Zum lokalen Staging und zur Resektionsplanung wird eine Computertomografie (CT) empfohlen. Bei Verdacht auf Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms in die Nierenvene oder die Vena Cava sollte eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden. Die Biopsie einer unklaren Raumforderung der Niere sollte nur erfolgen, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen könnte (8).

Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen beim Nierenzellkarzinom sind Lunge, Knochen, Leber und Gehirn. Bestätigt sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms, ist daher eine Ausbreitungsdiagnostik indiziert. Bei Tumoren ab 3 cm sollte ein Thorax-CT durchgeführt werden, da dann die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ansteigt. Bei klinischem Anhalt für Knochenmetastasen wird ein Ganzkörper-CT oder –MRT vorrangig vor einer Skelettszintigrafie empfohlen. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen soll ein kontrastmittelverstärktes Schädel-MRT durchgeführt werden (8).

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

Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Metastasen (M) sowie den Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom mittels einer chirurgischen Resektion kurativ behandelt. Der nierenerhaltenden Operation wird hierbei der Vorzug gegenüber der radikalen Nephrektomie gegeben. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhalten in der Regel eine palliative systemische Behandlung. Es kommen, abhängig von der IMDC-Risikogruppe, verschiedene zielgerichtete Therapien zum Einsatz (8).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms wurde in den Jahren 2016 und 2017 aktualisiert und befindet sich nun in der 8. Auflage, die seit Januar 2018 in Kraft ist (19) (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadium IV	T4 Jedes T	Jedes N Jedes N	M0 M1
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (19)			

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T: Tumorgröße und Ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T1a Tumor $\leq 4,0$ cm T1b Tumor $> 4,0$ cm, aber $\leq 7,0$ cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T2a Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm T2b Tumor > 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3a Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem oder Tumor infiltriert das perirenale und/oder peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3b Tumor breitet sich in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus T3c Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert Gewebe über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
N: Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten

M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor	
Quelle: (19)	

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) in der Erstlinie.

Die Zielpopulation entspricht somit sowohl Patienten, die eine Erstdiagnose in Stadium IV erhielten, als auch solche, die nach einer Erstdiagnose in Stadium I-III rezidierten und somit in das Stadium IV progredierten. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt stadienabhängig. Über 80 % aller Patienten mit Nierenzellkarzinomen werden in lokal begrenzten Stadien (Stadium I-III) diagnostiziert (14). Diese Patienten werden mittels Nephrektomie kurativ behandelt. Im Vergleich zu Patienten in lokal begrenzten Stadien rücken bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Stadium IV) systemische Therapien in den Vordergrund (8).

Die klassische Chemotherapie ist für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da sie in dieser Indikation nur eine geringe Wirksamkeit aufweist. Gerade das klarzellige Nierenzellkarzinom, das den Großteil der Nierenzellkarzinome ausmacht, gilt gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen und zytostatischen Wirkstoffen als nahezu komplett resistent (8, 20).

In den 80er Jahren wurde damit begonnen das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mittels unspezifischer Immuntherapie zu behandeln (sogenannte Zytokinära). Am häufigsten kamen Interferon alfa und Interleukin 2 zum Einsatz (8). Mit der Zytokinbehandlung wurden lediglich Ansprechraten von 10-20 % und ein 5-Jahres-Überleben von unter 10 % erreicht (13). Auch

aufgrund ihrer Toxizität verloren diese unspezifischen Immuntherapeutika mit dem Aufkommen alternativer Therapieoptionen zunehmend an Bedeutung.

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien ab dem Jahr 2006 ist die Zytokintherapie nahezu aus dem klinischen Alltag verschwunden (8). Die zielgerichteten Therapeutika führten, durch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zum bisherigen Standard Interferon alfa, zu einer deutlich besseren Prognose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (8, 21).

Zu den eingesetzten und von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Substanzen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gehören die Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)-Signalwegs Bevacizumab, Pazopanib und Sunitinib sowie der Mechanistic/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor Temsirolimus (8).

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie unterscheiden zwischen den Risikoprofilen der Patienten. Für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko wird eine Therapie mit Bevacizumab + Interferon alfa, Pazopanib oder Sunitinib empfohlen. Patienten mit hohem Risiko sollen Temsirolimus sowie alternativ Sunitinib oder Pazopanib erhalten (8).

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert. Dennoch ist die Prognose vor allem vom zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 97,6 % im UICC-Stadium I über 88,6 % im Stadium II und 71,9 % im Stadium III auf nur noch 16,6 % im Stadium IV ab (15).

Es besteht also weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern. Seit Januar 2019 steht mit Ipilimumab + Nivolumab eine zielgerichtete Immuntherapie für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem und hohem Risiko zur Verfügung und seit Oktober 2019 die Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig vom Risikoprofil (22, 23).

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist am 26.08.2019 ein weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen zugelassen worden. Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine im Vergleich zu Sunitinib wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms darstellt.

In der Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 426 wurde in der Gesamtpopulation neben einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio [HR] = 0,59; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,45; 0,78]; $p < 0,001$) auch ein Vorteil für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,57; 0,83]; $p < 0,001$) gezeigt. Der

signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist besonders bemerkenswert, da dies in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms unter Verwendung von anti-VEGF-basierten Therapien – allein oder in Kombination – nicht gelungen ist. Die Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib im Gesamtüberleben wurden in allen Subgruppen, einschließlich aller IMDC-Risikogruppen (günstig, intermediär, ungünstig) und den Ausprägungen der Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression [Combined Positive Score (CPS) < 1, CPS ≥ 1] beobachtet. Zudem konnte eine signifikante Verbesserung des objektiven Ansprechens unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib erreicht werden (RR [95 %-KI]: 1,56 [1,36; 1,80]; $p < 0,001$). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 20,9 Monate im Interventionsarm und 15,2 Monate im Vergleichsarm. Zudem zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit der Kombination aus Pembrolizumab mit Axitinib. Das Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ist konsistent zu den Ergebnissen bisheriger klinischer Studien, die Pembrolizumab als Monotherapie untersuchten, sowie dem bekannten Nebenwirkungsspektrum von Axitinib (24) (siehe Modul 4C).

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib steht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie somit ein neuer, gut verträglicher und äußerst wirksamer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um das Patientenkollektiv mit Nierenkrebs. Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur begrenzt zur Verfügung bzw. sind nur teilweise öffentlich zugänglich. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich auf Tumoren der Niere (ICD-10 C64). Zur Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Nierenzellkarzinome in der Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Stadium. Dies beinhaltet sowohl Patienten, die eine Erstdiagnose in Stadium IV erhielten, als auch solche, die nach einer Erstdiagnose in Stadium I-III rezidierten und somit in das Stadium IV progredierte.

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst, die aus der Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 stammen (2). Den umfassendsten Überblick zur Prävalenz und Inzidenz des Nierenkarzinoms bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (25). Diese Daten werden daher im Folgenden zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere für Deutschland, ICD-10 C64

Inzidenz						
	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.430	5.590	9.480	5.480	9.900	5.200
Rohe Erkrankungsrate	23,9	13,6	23,9	13,3	24,5	12,6
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	16,6	8,0	16,5	7,8	16,3	7,3
Mittleres Erkrankungsalter ^c	68	72	67	72	-	-
Mortalität						
	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	3.358	2.100	3.243	2.035	3.306	2.106
Rohe Sterberate	8,5	5,1	8,2	4,9	8,2	5,1
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	5,4	2,3	5,1	2,2	5,0	2,2
Mittleres Sterbealter ^c	74	78	74	78	75	79
Prävalenz und Überlebensraten						
	5 Jahre		10 Jahre			
	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Prävalenz	36.200	21.900	61.600	38.000		
Absolute Überlebensrate (2013-2014) ^d	66 (63 – 69)	68 (67 – 71)	51 (45 – 55)	53 (52 – 57)		
Relative Überlebensrate (2013-2014) ^d	77 (73 – 79)	77 (75 – 80)	70 (63 – 74)	71 (69 – 73)		

a: Je 100.000 Personen
 b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
 c: Median
 d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
 ICD: International Classification of Diseases
 Quelle: (2)

Beim Auftreten von Tumoren in der Niere zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede (Tabelle 3-3). So erkrankten Männer fast zweimal häufiger an Tumoren der Niere als Frauen (Abbildung 1) (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei ca. 67 Jahren und bei Frauen bei ca. 72 Jahren (Erfassungsjahr 2014). Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten hingegen sind bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

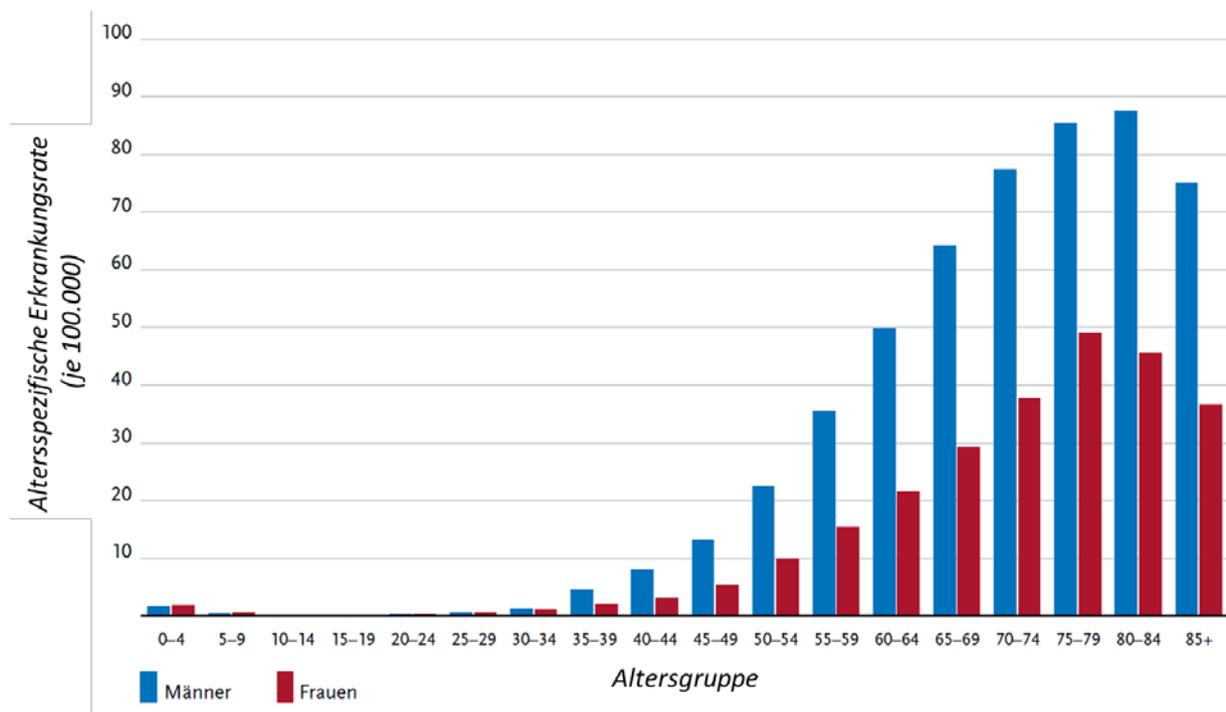


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2013-2014

ICD: International Classification of Diseases

Quelle: (2)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 erkrankten 14.960 Personen an einem Tumor der Niere, wovon etwa zwei Drittel Männer waren (Männer: 9.480; Frauen: 5.480) (siehe Tabelle 3-3).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland bei den Männern 36.200 und bei den Frauen 21.900 (siehe Tabelle 3-3). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 58.100.

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2020-2024 geschätzt. Danach werden anhand dieser Annahmen und anhand der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahlen die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2020-2024 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere der letzten zehn verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-4) ohne Alterseinschränkung.

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2005-2014, alle Altersklassen

Jahr	Geschlecht	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2005	Weiblich	12,5	5.284	47,4	19.936
	Männlich	21,2	8.565	78,3	31.573
2006	Weiblich	13,2	5.530	48,4	20.344
	Männlich	21,9	8.829	80,3	32.366
2007	Weiblich	13,3	5.590	49,5	20.751
	Männlich	21,7	8.732	82,0	33.033
2008	Weiblich	13,8	5.766	51,3	21.448
	Männlich	22,8	9.161	84,3	33.888
2009	Weiblich	14,2	5.919	53,0	22.086
	Männlich	23,5	9.442	86,6	34.725
2010	Weiblich	14,0	5.846	53,9	22.436
	Männlich	23,5	9.426	87,9	35.269
2011	Weiblich	13,8	5.660	53,9	22.440
	Männlich	24,1	9.461	88,6	35.628

Jahr	Geschlecht	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2012	Weiblich	13,7	5.615	53,7	22.386
	Männlich	24,3	9.548	89,5	36.115
2013	Weiblich	13,6	5.595	53,9	22.214
	Männlich	23,9	9.436	91,6	36.221
2014	Weiblich	13,3	5.476	52,8	21.852
	Männlich	23,9	9.480	90,9	36.227

a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 85
b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 75
ICD: International Classification of Diseases; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: (25)

Veränderung der Inzidenz

In den letzten zehn Jahren haben sich bei den Frauen die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig. Bei den Männern dagegen sind die Raten weiterhin angestiegen (25).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2020-2024 wird bei den Frauen von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen und der Mittelwert der rohen Inzidenzraten aus den Jahren 2005-2014 von 13,5 (eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten (25, 26)) als konstant angenommen. Für die Männer wird für die Jahre 2020-2024 von einem leichten Anstieg der Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2015-2019 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2020-2024 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2005-2014 (siehe Tabelle 3-4). Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = 0,3345x + 21,24$; $R^2 = 0,8292$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2020-2024) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzrate und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet (siehe Tabelle 3-4).

Veränderung der Prävalenz

Bei den 5-Jahres-Prävalenzen wird von steigenden Raten bei den Männern und gleichbleibenden Raten bei den Frauen ausgegangen, da hier von keinen Unterschieden bezüglich der Mortalität innerhalb der Geschlechter auszugehen ist. Für die Schätzung der Prävalenz in den Jahren 2020-2024 wird bei den Frauen der Mittelwert der rohen Prävalenzraten aus den Jahren 2005-2014 von 51,8 (eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten (25, 26)) als konstant angenommen. Bei den Männern wird basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2005-2014 mittels linearer Regression auf die Jahre 2020-2024 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer: $y = 1,48x + 77,86$; $R^2 = 0,956$

Die 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen 5-Jahres-Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2018, 2019 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2018	Weiblich	42.053 ^c	13,5	5.694	51,8	21.775
	Männlich	40.967 ^c	25,9	10.620	98,6	40.385
2019	Weiblich	42.136	13,5	5.705	51,8	21.818
	Männlich	41.062	26,3	10.782	100,1	41.087
2020	Weiblich	42.200	13,5	5.714	51,8	21.851
	Männlich	41.147	26,6	10.942	101,5	41.781
2021	Weiblich	42.247	13,5	5.720	51,8	21.875
	Männlich	41.211	26,9	11.097	103,0	42.456
2022	Weiblich	42.274	13,5	5.724	51,8	21.889
	Männlich	41.254	27,3	11.246	104,5	43.110
2023	Weiblich	42.281	13,5	5.725	51,8	21.893
	Männlich	41.276	27,6	11.390	106,0	43.744
2024	Weiblich	42.268	13,5	5.723	51,8	21.886
	Männlich	41.277	27,9	11.529	107,5	44.356

a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 85

b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 75

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

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

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

Quellen: (25-28)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab + Axitinib (Gesamte Zielpopulation)	4.145-4.319	3.634-3.787
Teilpopulation A: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	3.482-3.777	3.053-3.311
Teilpopulation B: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	520-691	456-606
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Quelle: (26)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zur Abbildung 2.

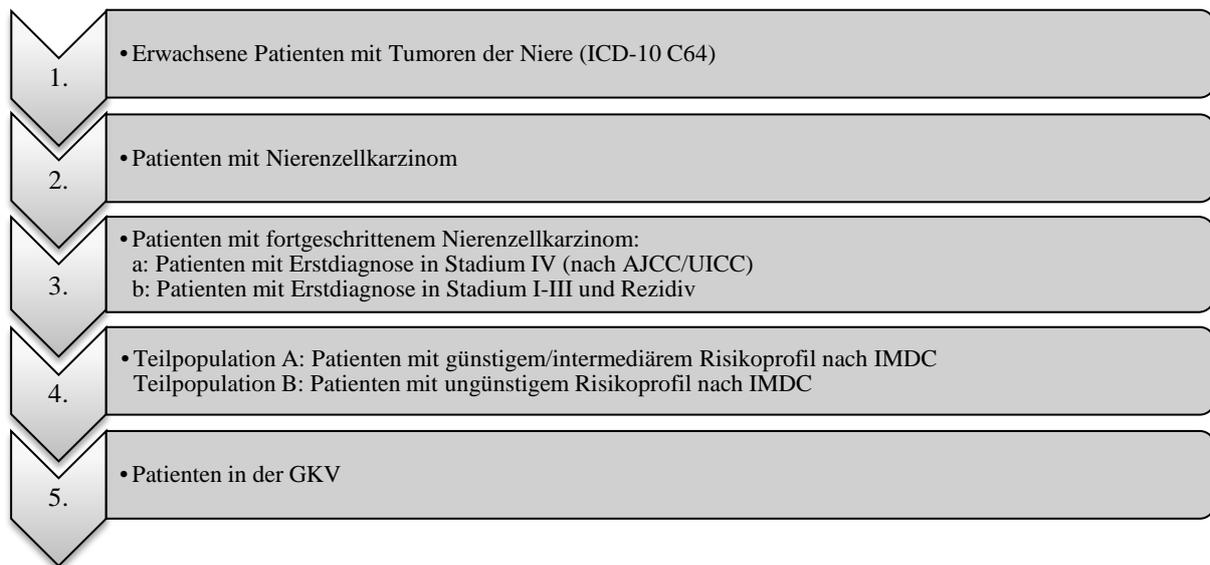


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

AJCC: American Joint Committee on Cancer; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; UICC: Union for International Cancer Control

1. Erwachsene Patienten mit Tumoren der Niere

Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt. Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Tumoren der Niere, die im Jahr 2019 zu behandeln sind, wird analog zur Hochrechnung der Inzidenzraten (siehe Abschnitt 3.2.3), die prognostizierte Inzidenz auf Basis der Raten für die Erwachsenenpopulation (20 bis ≥ 85 Jahre) für die Jahre 2018 und 2019 herangezogen (siehe Tabelle 3-7) (25-27, 29).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2005-2014; Alterseinschränkung: 20- bis \geq 85-Jährige

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)
2005	Weiblich	15,4	5.240
	Männlich	26,8	8.524
2006	Weiblich	16,1	5.473
	Männlich	27,5	8.775
2007	Weiblich	16,2	5.536
	Männlich	27,1	8.675
2008	Weiblich	16,7	5.709
	Männlich	28,4	9.120
2009	Weiblich	17,1	5.859
	Männlich	29,2	9.386
2010	Weiblich	16,9	5.803
	Männlich	29,0	9.379
2011	Weiblich	16,6	5.609
	Männlich	29,8	9.415
2012	Weiblich	16,4	5.550
	Männlich	29,9	9.498
2013	Weiblich	16,3	5.553
	Männlich	29,4	9.399
2014	Weiblich	15,9	5.425
	Männlich	29,4	9.433
ICD: International Classification of Diseases Quelle: (25)			

Für die Schätzung der Inzidenzraten für die Jahre 2018 und 2019 wird bei den Frauen von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen und der Mittelwert der rohen Inzidenzraten aus den Jahren 2005-2014 von 16,4 (eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten (25, 26)) als konstant angenommen. Für die Männer wird für die Jahre 2018 und 2019 von einem leichten Anstieg der Inzidenz ausgegangen. Die Inzidenzprognose für die Jahre 2018 und 2019 basiert auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2005-2014 (siehe Tabelle 3-7). Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = 0,3315x + 26,827$; $R^2 = 0,7786$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die Jahre 2018 und 2019 wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzrate und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl für Erwachsene berechnet (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2018 und 2019

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl der Erwachsenen in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) ^a	Inzidenz (Fallzahl) ^b
2018	Weiblich	35.448 ^b	16,4	5.799
	Männlich	33.973 ^b	31,5	10.691
	Gesamt			16.490
2019	Weiblich	35.498 ^c	16,4	5.807
	Männlich	34.066 ^c	31,8	10.833
	Gesamt			16.640

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

b: Bevölkerungszahl der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 auf Basis des Zensus 2011; Stand: 31.12.2018

c: Prognostizierte Bevölkerungszahl der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019 auf Basis der 14. Bevölkerungsvorausberechnung; Variante 10: Bevölkerungsminimum

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

Quellen: (25-27, 29)

Durch diese Berechnungen und unter Berücksichtigung der vom RKI veröffentlichten prognostizierten Inzidenz von 15.100 Patienten (für das Jahr 2018) ergeben sich die in Tabelle 3-9 dargestellten Patientenzahlen mit Tumoren der Niere.

Diese Zahlen sind mit einer geringen Unsicherheit behaftet, da lediglich Patienten ab dem 20. Lebensjahr berücksichtigt werden. Die 18- und 19-Jährigen fallen somit aus der Betrachtung heraus, was zu einer leichten Unterschätzung der Zielpopulation führen kann. Dennoch stellt diese Herangehensweise die bestmögliche Näherung an die Erwachsenenpopulation dar.

Tabelle 3-9: Anzahl aller Patienten mit Tumoren der Niere

Jahr	Inzidenz (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	
	2018	2019
Patienten mit Tumoren der Niere	15.100-16.490	16.640

Quelle: siehe Tabelle 3-8 (26) und (2)

2. Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der vom RKI veröffentlichte prozentuale Anteil an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in Deutschland für die Jahre 2013 und 2014 beträgt 96 % (2). Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich die in Tabelle 3-10 dargestellte Anzahl an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom für die Jahre 2018 und 2019.

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Jahr	Anteil an Patienten mit Nierenzellkarzinom (%) (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
2018	96,0 ^a	14.496-15.830
2019	96,0 ^a	15.975
a: Krebs in Deutschland für 2013/2014 (2)		

Für die Jahre 2018 und 2019 wurden bisher noch keine Daten zum prozentualen Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom veröffentlicht. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Tumorarten innerhalb der Nierentumoren in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert hat.

3. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

In diesem Schritt wird kalkuliert, bei wie vielen Nierenzellkarzinom-Patienten die Erkrankung als „fortgeschritten“ gilt. Im fortgeschrittenen Stadium ist davon auszugehen, dass keine kurative Therapie mehr möglich ist, weil die Tumorerkrankung über die Organgrenze hinaus ausgebreitet ist. Entsprechend wird in diesem Dossier ein Nierenzellkarzinom als fortgeschritten betrachtet, wenn eines der folgenden drei Szenarien vorliegt:

- a. Es wird eine Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV (UICC/AJCC) gestellt, d. h. das Tumorstadium dehnt sich bis in benachbarte Organe aus und/oder Fernmetastasen sowie gegebenenfalls Lymphknotenmetastasen sind vorhanden. Diese Patienten werden im Schritt 3a dargestellt.
- b. Die Erstdiagnose wurde bereits (im Vorjahr) in den Stadien I-III gestellt, die Patienten rezidivieren im aktuellen Betrachtungsjahr. Diese Patienten werden im Schritt 3b dargestellt.

3a. Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV

Für den Anteil der Erstdiagnosen in Stadium IV in Deutschland liegen Zahlen aus einer deutschlandweiten Auswertung klinischer Krebsregister von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) vor. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der 5. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 berichtet (30). So wurden im Jahr 2011 von insgesamt 4.807 erhobenen Nierenzellkarzinom-Patienten in Deutschland 61,1 % dem UICC-Stadium I zugeordnet, 6,6 % dem Stadium II, 14,8 % dem Stadium III,

13,5 % dem Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium. Es wird angenommen, dass sich die 3,9 % der Patienten ohne Stadienzuordnung ebenfalls entsprechend der beobachteten Anteile auf die vier Stadien verteilen. Die Summe der Patientenanteile in den Stadien I bis IV wird daher auf 100 % gesetzt, woraus sich für die Patienten in Stadium IV ein Anteil von 14,1 % ergibt. Ein neuerer Bericht der ADT über die Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland listet die Inzidenzen (von 2000 bis 2014) entsprechend der TMN-Einteilung auf, aber nicht entsprechend der UICC-Kriterien (30, 31). Es wird aber geschlussfolgert, dass in den Jahren 2000 bis 2014 die Anteile primär lokal fortgeschrittener, primär lymphogen metastasierter und primär fernmetastasierter Tumore relativ stabil geblieben sind (31). Entsprechend dieser Annahme ergibt sich für das Jahr 2019 folgende Patientenzahl (Tabelle 3-11):

Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV im Betrachtungsjahr 2019

2019	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV	14,1	2.252
Quellen: (26, 30, 31)		

Die Patientenzahlen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom sind für die Abschätzung der Zielpopulation mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen, bei denen unklar ist, ob sie zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (Stadium IV) ohne Fernmetastasen ist ein kurativer Therapieansatz (z. B. Nephrektomie) (8). Die hier erfassten Zahlen an Patienten mit Stadium IV umfassen also auch einen anzunehmenden kleinen Anteil an Patienten, der für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib noch nicht infrage kommt, da zunächst kurativ behandelt werden kann. Dies kann zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen führen. Andererseits gibt es auch einzelne Patienten, die bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. In diesem Fall würde eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib infrage kommen. Diese Patienten werden in dieser Herleitung nicht erfasst, was wiederum zu einer geringfügigen Unterschätzung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom führen kann.

3b. Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III, mit Rezidiv

Ein weiteres Patientenkollektiv, welches in der Betrachtung der Zielpopulation Berücksichtigung findet, sind die Patienten, die im Vorjahr (2018) nach einer Erstdiagnose in den Stadien I-III ein Rezidiv entwickelten und sich somit im Betrachtungsjahr in Stadium IV befinden. Entsprechend der Veröffentlichungen im Rahmen der 5. Bundesweiten

Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 wurden im Jahr 2011 von insgesamt 4.807 erhobenen Nierenzellkarzinom-Patienten in Deutschland 61,1 % dem UICC-Stadium I zugeordnet, 6,6 % dem Stadium II, 14,8 % dem Stadium III, 13,5 % dem Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium (30). Der Kehrwert der Angabe aus dem Schritt 3a für Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV (14,1 %) ergibt den Anteil der Patienten, die eine Erstdiagnose in den Stadien I-III erhielten (85,9 %). Entsprechend den Leitlinienempfehlungen sollen alle Patienten in den Stadien I-III eine Nephrektomie erhalten (8).

In einem weiteren Schritt wird nun der Anteil der Patienten berechnet, welcher nach erfolgter Nephrektomie rezidiert. Die aktuellsten Daten, die derzeit zu Rezidivraten nach Nephrektomie bei Patienten in den Stadien I-III vorliegen, stammen aus dem Jahr 2016 (32). Die Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA)-Datenbank liefert eine Auswertung von 8.873 Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom, bei denen eine Nephrektomie durchgeführt wurde und die innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 53 Monaten keine adjuvante Therapie erhielten. Von diesen 8.873 Patienten trat bei 1.351 Patienten (15,2 %) ein Rezidiv auf (32). Als Rezidiv wurde dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung, nicht aber das isolierte lokale Wiederauftreten des Tumors eingestuft. Somit stellt der Anteil von 15,2 % der nephrektomierten Patienten, diejenigen dar, die aufgrund eines Rezidivs einen Bedarf für eine systemische Therapie entwickeln. Da in die CORONA-Datenbank multizentrische Daten aus sieben verschiedenen placebokontrollierten doppelblinden Studien einfließen, zeigt sich eine gute Annäherung an die tatsächliche Versorgungsrealität. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose im Jahr 2018 in den Stadien I-III wird mit dem Faktor 0,152 (15,2 %) multipliziert. Daraus ergeben sich 1.893-2.067 Patienten, die nach der Nephrektomie ein Rezidiv entwickeln.

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium I-III im Jahr 2018, mit Rezidiv

2018	Anteil an Patienten (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III	85,9 ^a	12.452-13.598
Davon Patienten mit Rezidiv	15,20 ^b	1.893-2.067
a: Quelle:(30) b: Quelle: (32)		

In der folgenden Tabelle 3-13 ist die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b dargestellt. Dies sind diejenigen Patienten, die für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab + Axitinib im Jahr 2019 infrage kommen.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab + Axitinib im Jahr 2019 in Frage kommen (Schritte 3a+3b)

2019	Anzahl der Patienten aus den Schritten 3a und 3b (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Schritt 3a: Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV	2.252
Schritt 3b: Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III, die ein Rezidiv entwickelten	1.893-2.067
Summe: Schritt 3a+3b	4.145-4.319

4. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil nach IMDC

Für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab + Axitinib kommen grundsätzlich 4.117-4.269 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom infrage. Diese verteilen sich auf die Teilpopulationen A (günstiges/intermediäres Risikoprofil) und B (ungünstiges Risikoprofil).

Für die Unterscheidung der Teilpopulationen A und B wird das Risikoprofil nach dem IMDC-Score berücksichtigt. Es wurde in der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Ära entwickelt und basiert auf der Identifikation von sechs unabhängigen prognostischen Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Risikoeinteilung gibt eine Einschätzung zur Prognose des Nierenzellkarzinoms. Für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit einem günstigen/intermediären Risikoprofil (0-2) bzw. ungünstigen Risikoprofil (≥ 3) nach IMDC wurde eine Auswertung einer deutschen prospektiven Registerstudienkohorte von 350 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugrunde gelegt (33). Es gingen Daten aus 122 Studienzentren zwischen Dezember 2007 und Mai 2017 in die Analyse ein. Von diesen Patienten hatten 13 % ein günstiges, 39 % ein intermediäres und 16 % ein ungünstiges Risikoprofil. Für 33 % der Patienten gab es keine Angaben zum IMDC-Score, weshalb diese Anteile mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Obwohl die RCC-Registerdaten den deutschen Versorgungskontext besser abbilden, wurden zu konfirmatorischen Zwecken unterstützend Baseline-Daten zum Risikoprofil der Patienten nach IMDC aus der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie KEYNOTE 426 herangezogen (24). Hier zeigte sich, dass von den 861 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die in die Analyse gingen, 13,0 % im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 12,1 % im Sunitinib-Arm [Mittelwert (MW) 12,55 %] ein ungünstiges Risikoprofil aufwiesen. Zusammenfassend ergibt sich aus der Studie KEYNOTE 426 und der deutschen Registerstudienkohorte eine Spanne von 12,55 % bis 16,00 % für die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilpopulation B). Entsprechend wird für die Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Teilpopulation A) die Spanne der Kehrwerte (87,45 % und 84,00 %) verwendet. Diese Spannen werden wiederum auf die Spanne der Patienten aus Schritt 3 (4.145-4.319) angewendet. Die sich daraus ergebenden Patientenzahlen sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil nach IMDC

2019	Anteil an Patienten (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Teilpopulation A: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	84,00-87,45 ^a	3.482-3.777
Teilpopulation B: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	12,55-16,00 ^a	520-691
Gesamte Zielpopulation		4.145-4.319
a: Quellen:(24, 33) IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

Die hier angegebene Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen lässt sich nicht einfach zur gesamten Zielpopulation aufaddieren, da durch die Berechnung mit mehreren Spannen verschiedene Szenarien entstehen, wie in folgender Tabelle 3-15 dargestellt ist.

Tabelle 3-15: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil nach IMDC - Details der verschiedenen Szenarien

2019	Anteil an Patienten (%)	Anzahl der Patienten
1 - Gesamte Zielpopulation 4.117 Patienten - Teilpopulation A Untergrenze		
Teilpopulation A: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	84,00	3.482
2 - Gesamte Zielpopulation 4.269 Patienten - Teilpopulation A Obergrenze		
Teilpopulation A: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	87,45	3.777
3 - Gesamte Zielpopulation 4.117 Patienten - Teilpopulation B Untergrenze		
Teilpopulation B: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	12,55	520
4 - Gesamte Zielpopulation 4.269 Patienten - Teilpopulation B Obergrenze		
Teilpopulation B: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	16,00	691
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

Für Teilpopulation A ergibt sich somit eine Gesamtspanne von 3.482-3.777 Patienten aus Szenarien 1 und 2. Für Teilpopulation B ergibt sich eine Gesamtspanne von 520-691 Patienten aus Szenarien 3 und 4. Diese in Tabelle 3-14 dargestellten Spannen für die Teilpopulationen entstammen somit nie einem einzigen Szenario und können daher nicht zur gesamten Zielpopulation aufaddiert werden.

5. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland waren im Jahr 2018 insgesamt 72,78 Millionen Menschen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (34). Bei einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83,02 Millionen im Jahr 2018 bedeutet dies, dass der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation 87,67 % beträgt (28). Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen wurden demnach die oben ermittelten Patientenzahlen mit 0,8767 multipliziert (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-16: GKV-Patienten in der Zielpopulation

2019	Anteil an Patienten (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der GKV-Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Teilpopulation A: GKV-Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	87,67 ^a	3.053-3.311
Teilpopulation B: GKV-Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	87,67 ^a	456-606
Gesamte Zielpopulation		3.634-3.787
a: Quellen: (26, 28, 34) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	3.634-3.787
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (26)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie konnte im Vergleich zur zVT Sunitinib auf Basis der bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4C dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2.

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (8) Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit und der Prognose des Nierenzellkarzinoms wurden aktuelle Auswertungen von Krebsregistern herangezogen (2, 14, 15)

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (25). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 herangezogen (2). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019-2024 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (27).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus dem öffentlichen deutschen ZfKD (25) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (24, 35). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV aus dem Jahr 2018 herangezogen, sowie die korrespondierenden Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland aus dem Jahr 2018 (28, 34).

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken (C64). 2019. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c64-c68.htm#C64>. [Zugriff am: 21.10.2019]
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.10.2019]
3. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Definition und Häufigkeit. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>. [Zugriff am: 21.10.2019]
4. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Anatomie und Funktion. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/anatomie-und-funktion.html>. [Zugriff am: 21.10.2019]
5. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
7. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1421-7.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 1.2). 2017. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
9. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
10. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2008;103(11):1496-500.
11. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012;188(2):391-7.

12. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
13. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015;112(37 Suppl "Perspektiven der Urologie"):4-7.
14. Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) und Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz. 2014. Verfügbar unter: https://www.tzb.de/app/uploads/2017/05/praesentation_deutscher_krebskongress_2014_lungenkarzinom.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
15. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C64: Nierenkarzinom [aktualisiert 22.08.2018]. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
17. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2477-90.
18. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Früherkennung. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/frueherkennung.html>. [Zugriff am: 21.10.2019]
19. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Kidney. In: Armin MB (Hrsg.). *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
20. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27(2):177-86.
21. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, Zagouri F, Dellis A, Djavan B, et al. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: A systematic review and critical evaluation. *Oncologist*. 2017;22(6):667-79.
22. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2019.
23. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019.
24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, für die Jahre 2005 bis 2014. 2019. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. [Zugriff am: 01.10.2019]
26. MSD SHARP & DOHME GMBH. Patientenzahlen_Pembrolizumab_RCC, Stand: Oktober 2019.
27. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 10 (G1-L1-W1). Entwicklung der Bevölkerung 2019 bis 2060 nach Einzelalter und Geschlecht. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft>

- Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.10.2019]
28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit, Stand: 31.12.2018. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 29. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. Bevölkerungsstand 31.12.2017 und 31.12.2018 nach Geschlecht und Altersjahren. 2019. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*. [Zugriff am: 01.10.2019]
 30. Günther B., Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2014. Verfügbar unter: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
 31. Hoschke B., Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/OOK_DKK2016_Niere-160224_V24_Fachvortrag%20fv.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
 32. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):744-50.
 33. Goebell PJ, Staehler M, Muller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1101-e15.
 34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
 35. MERCK SHARP & DOHME CORP., Whitehouse Station, NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). Data on file. 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 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös <u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Pembrolizumab:</u> 17 Zyklen <u>Axitinib:</u> 365	<u>Pembrolizumab:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Axitinib:</u> 1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen, intravenös <u>Interferon alfa-2a:</u> 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich, subkutan	<u>Bevacizumab:</u> 26 Zyklen <u>Interferon alfa-2a:</u> 156	<u>Bevacizumab:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Interferon alfa-2a:</u> 1
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	800 mg einmal täglich, oral, kontinuierlich	365	1
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	6-Wochen-Zyklus: 50 mg einmal täglich, oral, für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause	8 Zyklen	28 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	7-Tage-Zyklus: 25 mg einmal pro Woche, intravenös	52 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) I.E.: Internationale Einheit; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Axitinib

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben (1). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 17 Behandlungszyklen für Pembrolizumab.

Der Kombinationspartner Axitinib (INLYTA®) wird gemäß Fachinformation in Form von Filmtabletten kontinuierlich oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg zweimal täglich. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Bevacizumab + Interferon alfa-2a

Bevacizumab (AVASTIN®) wird zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom gemäß Zulassung in Kombination mit Interferon alfa-2a gegeben. Der Behandlungszyklus sieht eine intravenöse Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen vor. Bevacizumab (AVASTIN®) soll gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden (3). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 26 Behandlungstage.

Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) wird in Kombination mit Bevacizumab (AVASTIN®) mit einer Dosis von 9 Mio. I.E. (Internationale Einheit) dreimal wöchentlich bis zur Progression der Krankheit oder bis zu zwölf Monaten subkutan verabreicht (4). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich entsprechend 156 Behandlungstage pro Jahr.

Pazopanib

Pazopanib (VOTRIENT®) wird gemäß Zulassung zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kontinuierlich oral als Filmtablette verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg einmal täglich. In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben (5). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Sunitinib

Sunitinib (SUTENT®) ist gemäß Zulassung angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich als orale Gabe in Form einer Hartkapsel für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4/2-Schema) und umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von sechs Wochen (6). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben (6). Im theoretischen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage) ergeben sich acht vollständige Behandlungszyklen à 42 Tage. Bei 28 Behandlungstagen pro Zyklus entspricht dies insgesamt 224 Behandlungstagen pro Jahr.

Temsirolimus

Temsirolimus (TORISEL®) ist gemäß Zulassung zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg einmal pro Woche über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten als intravenöse Infusion. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (7). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch

ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich entsprechend 52 Behandlungstage pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^c (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös <u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Pembrolizumab:</u> 17 <u>Axitinib:</u> 365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	<u>Bevacizumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen, intravenös <u>Interferon alfa-2a:</u> 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich, subkutan	<u>Bevacizumab:</u> 26 <u>Interferon alfa-2a:</u> 156
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	800 mg einmal täglich, oral, kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^c (ggf. Spanne)
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	6-Wochen-Zyklus: 50 mg einmal täglich, oral, für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause	224
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	7-Tage-Zyklus: 25 mg, einmal pro Woche, intravenös	52

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)
b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)
c: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.

I.E.: Internationale Einheit; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;
kg: Kilogramm; mg: Milligramm

Da für keine der genannten Therapie eine maximale Behandlungsdauer angegeben wird, beziehen sich die Berechnungen aller Therapien auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^c (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^c (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	<u>Pembrolizumab:</u> 17 <u>Axitinib:</u> 365	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg <u>Axitinib:</u> 10 mg; 2 Filmtabletten à 5 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 mg <u>Axitinib:</u> 365 Tage x 2 Filmtabletten à 5 mg, Gesamtverbrauch = 730 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^c (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^c (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	<u>Bevacizumab:</u> 26 <u>Interferon alfa-2a:</u> 156	<u>Bevacizumab:</u> 10 mg/kg Körpergewicht; entspricht 770 mg ^d bei 77 kg durchschnittlichem Körpergewicht; 2 Durchstechflaschen à 400 mg <u>Interferon alfa-2a:</u> 9 Mio. I.E.; 1 Fertigspritze à 9 Mio. I.E.	<u>Bevacizumab:</u> 26 Zyklen x 2 Durchstechflaschen ^d à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.800 mg <u>Interferon alfa-2a:</u> 156 Tage x 1 Fertigspritze à 9 Mio. I.E., Gesamtverbrauch = 156 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E. Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.404 Mio. I.E.
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	365	800 mg; 2 Filmtabletten à 400 mg	365 Tage x 2 Filmtabletten à 400 mg, Gesamtverbrauch = 730 Filmtabletten à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 292.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^c (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^c (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	224	50 mg; 1 Hartkapsel à 50 mg	224 Tage x 1 Hartkapsel à 50 mg, Gesamtverbrauch = 224 Hartkapseln à 50 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 11.200 mg
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	52	25 mg; 1 Durchstech- flasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 30 mg	52 Tage x 1 Durchstechflasche à 30 mg, Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 1.560 mg

a: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)
b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)
c: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.
d: Für Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus dem amtlichen „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (Durchschnittskörpergewicht: 77 kg) (8). Die Menge Bevacizumab pro Gabe berechnet sich wie folgt: 10 mg/kg Körpergewicht x 77 kg = 770 mg.
DDD: Defined Daily Dose; I.E.: Internationale Einheit; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; kg: Kilogramm; mg: Milligramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren auf den in den Fachinformationen empfohlenen Angaben zur Dosierung (1-7) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Es handelt sich dabei um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie (365 Behandlungstage).

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Axitinib

Die Berechnungsgrundlage des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ist die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) von 200 mg pro Behandlung (1). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Bei 17 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 3.400 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation von Axitinib (INLYTA®) wird eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich empfohlen. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen (2). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Bevacizumab + Interferon alfa-2a

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Bevacizumab (AVASTIN®) 10 mg/kg Körpergewicht. Die Berechnungen des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basieren auf statistischen Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht, welches 77,0 kg beträgt (8). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf das durchschnittliche Körpergewicht standardisiert (9).

Die benötigte Menge Bevacizumab (AVASTIN®) pro Gabe berechnet sich wie folgt: 10 mg/kg Körpergewicht x 77 kg = 770 mg. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen à 400 mg. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 26 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient 20.800 mg. Dabei ist der Verwurf der Infusionslösung mit einkalkuliert. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 52 Durchstechflaschen à 400 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation von Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) wird eine Dosierung von 9 Mio. I.E. pro Behandlung empfohlen (4). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen, es besteht lediglich die Möglichkeit, die Therapie mit einer geringeren Dosierung (3 oder 6 Mio. I.E.) zu beginnen. In der vorliegenden Berechnung wird von einer Startdosierung von 9 Mio. I.E. ausgegangen. Bei 156 Behandlungstagen im Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1.404 Mio I.E. Für die Jahrestherapie werden 156 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E. benötigt.

Pazopanib

Entsprechend der Fachinformation von Pazopanib (VOTRIENT®) wird eine Dosierung von 800 mg pro Behandlung empfohlen (5). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Bei einer kontinuierlichen Behandlung beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 292.000 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 730 Filmtabletten à 400 mg benötigt.

Sunitinib

Entsprechend der Fachinformation von Sunitinib (SUTENT®) wird eine Dosierung von 50 mg pro Behandlung empfohlen (6). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt pro Patient bei 224 Behandlungstagen 11.200 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 224 Filmtabletten à 50 mg benötigt.

Temsirolimus

Entsprechend der Fachinformation von Temsirolimus (TORISEL®) wird eine Dosierung von 25 mg pro Behandlung empfohlen (7). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 52 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient 1.560 mg. Dabei ist der Verwurf der Infusionslösung mit einkalkuliert. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 52 Durchstechflaschen à 30 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab + Axitinib	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.234,94 €	3.051,69 € (1,77 €; 181,48 €)
	Axitinib (INLYTA®) 1 mg 56 Stück: Taxe-VK = 741,23 €	739,46 € (1,77 €)
	Axitinib (INLYTA®) 5 mg 56 Stück: Taxe-VK = 3.597,08 €	3.595,31 € (1,77 €)
	Axitinib (INLYTA®) 7 mg 56 Stück: Taxe-VK = 3.597,08 €	3.595,31 € (1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Bevacizumab (AVASTIN®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 471,11 €	446,70 € (1,77 €; 25,64 €)
	Bevacizumab (AVASTIN®) 400 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.689,80 €	1.594,80 € (1,77 €; 93,23 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 3 Mio. I.E. 6 Stück: Taxe-VK = 250,55 €	235,52 € (1,77 €; 13,26 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 3 Mio. I.E. 30 Stück: Taxe-VK = 1.172,99 €	1.106,88 € (1,77 €; 64,34 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 4,5 Mio. I.E. 30 Stück: Taxe-VK = 1.722,79 €	1.625,90 € (1,77 €; 95,12 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 6 Mio. I.E. 6 Stück: Taxe-VK = 469,44 €	442,28 € (1,77 €; 25,38 €; 0,01 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 6 Mio. I.E. 30 Stück: Taxe-VK = 2.212,45 €	2.087,60 € (1,77 €; 123,08 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 9 Mio. I.E. 6 Stück: Taxe-VK = 669,41 €	631,19 € (1,77 €; 36,45 €)
	Interferon alfa-2a (ROFERON®-A) 9 Mio. I.E. 30 Stück: Taxe-VK = 3.153,33 €	2.974,75 € (1,77 €; 176,81 €)

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
Pazopanib	Pazopanib (VOTRIENT®) 200 mg 30 Stück: Taxe-VK = 1.218,71 €	1.150,07 € (1,77 € ^b ; 66,87 €)
	Pazopanib (VOTRIENT®) 200 mg 90 Stück: Taxe-VK = 3.569,85 €	3.367,48 € (1,77 € ^b ; 200,60 €)
	Pazopanib (VOTRIENT®) 400 mg 30 Stück: Taxe-VK = 2.398,99 €	2.263,49 € (1,77 € ^b ; 133,73 €)
	Pazopanib (VOTRIENT®) 400 mg 60 Stück: Taxe-VK = 4.740,67 €	4.471,43 € (1,77 € ^b ; 267,47 €)
Sunitinib	Sunitinib (SUTENT®) 12,5 mg 30 Stück: Taxe-VK = 1.914,67 €	1.806,83 € (1,77 € ^b ; 106,07 €)
	Sunitinib (SUTENT®) 25 mg 30 Stück: Taxe-VK = 3.681,11 €	3.472,38 € (1,77 € ^b ; 206,96 €)
	Sunitinib (SUTENT®) 50 mg 30 Stück: Taxe-VK = 7.214,01 €	6.803,52 € (1,77 € ^b ; 408,72 €)
Temsirolimus	Temsirolimus (TORISEL®) 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.182,80 €	1.116,15 € (1,77 € ^b ; 64,88 €)
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: (10)		

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

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenverkaufspreise [Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer (MwSt)] zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.10.2019. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Packung

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

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 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	Pembrolizumab		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17
		Axitinib		
		keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	Bevacizumab		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	26
		Interferon alfa-2a		
		keine	keine	keine
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	keine	keine	keine
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfsstufe)	1	52
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52
<p>a: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>				

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 der Arzneimittel und auf Basis früherer G-BA-Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet (9, 11) zusammengestellt. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. 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 zwischen allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt, regelmäßige Blut- und Urintests), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformationen von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 3).

Entsprechend der Fachinformation von Temsirolimus (TORISEL[®]) ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung notwendig (7).

Weiterhin werden für Pembrolizumab, Bevacizumab und Temsirolimus Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer: 02100) berücksichtigt.

Für Axitinib, Interferon alfa-2a, Pazopanib und Sunitinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zur Nutzenbewertung von Axitinib sowie G-BA-Beschlüssen früherer Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine mit der Anwendung der Arzneimittel unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten zu berücksichtigen (9, 11, 12).

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
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,17 €
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (13, 14)	

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

Die in Tabelle 3-23 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM Katalog (Stand: 4. Quartal 2019) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Oktober 2015) entnommen (13, 14).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (13). Daraus ergeben sich abrechnungsfähige Beträge von je 71,00 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und von je 81,00 € für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung.

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 6,17 € abrechnungsfähig (14).

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 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	Pembrolizumab		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	Gesamte Zielpopulation: 4.386.238,00 €- 4.570.909,00 €
				Teilpopulation A: 3.684.971,00 €- 3.996.377,00 €
				Teilpopulation B: 550.392,00 €- 731.442,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	104,89 €	Gesamte Zielpopulation: 381.170,26 €- 397.218,43 €
				Teilpopulation A: 320.229,17 €- 347.290,79 €
		Teilpopulation B: 47.829,84 €- 63.563,34 €		
		Axitinib:		
		Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.311,89 €	Gesamte Zielpopulation: 4.767.408,26 €- 4.968.127,43 € Teilpopulation A: 4.005.200,17 €- 4.343.667,79 € Teilpopulation B: 598.221,84 €- 795.005,34 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab + Interferon-alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	Bevacizumab:			
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend Teilpopulation A: 5.635.838,00 €- 6.112.106,00 € Teilpopulation B: Nicht zutreffend	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	160,42 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend Teilpopulation A: 489.762,26 €- 531.150,62 € Teilpopulation B: Nicht zutreffend	
		Interferon-alfa-2a:			
		Keine	Keine	Keine	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.006,42 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend Teilpopulation A: 6.125.600,26 €- 6.643.256,62 € Teilpopulation B: Nicht zutreffend	

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
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^a	Keine	Keine	Keine
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	Keine	Keine	Keine
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	4.212,00 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend
				Teilpopulation A: Nicht zutreffend
				Teilpopulation B: 1.920.672,00 €- 2.552.472,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	320,84 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend
				Teilpopulation A: Nicht zutreffend
				Teilpopulation B: 146.303,04 €- 194.429,04 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.532,84 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend		
		Teilpopulation A: Nicht zutreffend		
		Teilpopulation B: 2.066.975,04 €- 2.746.901,04 €		
<p>a: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)</p> <p>b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p> <p>Quelle: (10)</p>				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-22 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr und den in Tabelle 3-24 angegebenen

Kosten pro GKV-Leistung. Die Spanne der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenspanne von insgesamt 3.634-3.787 Patienten, mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie, welche die gesamte Zielpopulation von Pembrolizumab + Axitinib darstellen. Hiervon entfallen 3.053-3.311 Patienten auf die Teilpopulation A [Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)] und 456-606 Patienten auf die Teilpopulation B [Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)] (siehe auch 3.2.4).

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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> AK: 103.757,46 € ZK: 1.311,89 € Summe: 105.069,35 €	Gesamte Zielpopulation: 381.822.017,90 €- 397.897.628,45 €
			Teilpopulation A: 320.776.725,55 €- 347.884.617,85 €
			Teilpopulation B: 47.911.623,60 €- 63.672.026,10 €
		<u>Axitinib:</u> AK: 46.867,43 € ZK: 0 € Summe: 46.867,43 €	Gesamte Zielpopulation: 170.316.254,90 €- 177.486.972,29 €
			Teilpopulation A: 143.086.275,78 €- 155.178.073,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
			Teilpopulation B: 21.371.549,87 €- 28.401.664,96 €
		<u>Pembrolizumab + Axitinib:</u> AK: 150.624,89 € ZK: 1.311,89 € Summe: 151.936,78 €	Gesamte Zielpopulation: 552.138.272,80 €- 575.384.600,74 €
			Teilpopulation A: 463.863.001,33 €- 503.062.691,59 €
			Teilpopulation B: 69.283.173,47 €- 92.073.691,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	<u>Bevacizumab:</u> AK: 82.929,60 € ZK: 2.006,42 € Summe: 84.936,02 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend
			Teilpopulation A: 259.309.669,06 €- 281.223.162,22 €
			Teilpopulation B: Nicht zutreffend
		<u>Interferon alfa-2a:</u> AK: 15.468,70 € ZK: 0 € Summe: 15.468,70 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend
			Teilpopulation A: 47.225.941,10 €- 51.216.865,70 €
			Teilpopulation B: Nicht zutreffend
		<u>Bevacizumab + Interferon alfa-2a:</u> AK: 98.398,30 € ZK: 2.006,42 € Summe: 100.404,72 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend
			Teilpopulation A: 306.535.610,16 €- 332.440.027,92 €
			Teilpopulation B: Nicht zutreffend
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem	AK: 54.402,40 € ZK: 0 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	Summe: 54.402,40 €	Teilpopulation A: 166.090.522,11 €- 180.126.340,88 € Teilpopulation B: Nicht zutreffend
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	AK: 50.799,62 € ZK: 0 € Summe: 50.799,62 €	Gesamte Zielpopulation: 184.605.804,54 €- 192.378.145,79 € Teilpopulation A: 155.091.227,65 €- 168.197.528,58 € Teilpopulation B: 23.164.624,90 €- 30.784.567,30 €
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	AK: 58.039,80 € ZK: 4.532,84 € Summe: 62.572,64 €	Gesamte Zielpopulation: Nicht zutreffend Teilpopulation A: Nicht zutreffend Teilpopulation B: 28.533.123,84 €- 37.919.019,84 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)</p> <p>c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</p> <p>AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ZK: Zusatzkosten</p> <p>Quelle: (10)</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt. Das unter Kodierung C untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst damit alle Patienten, unabhängig von der IMDC-Risikogruppe, die gemäß der Zulassung von Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms infrage kommen.

Mit Pembrolizumab steht, neben Nivolumab, für das Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ eine Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Antikörper zur Verfügung (15).

Mit den in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das Jahr 2019 auf 3.634-3.787 Patienten geschätzt. Davon bilden 3.053-3.311 Patienten mit einem IMDC-Score 0-2 die Teilpopulation A und 456-606 Patienten mit einem IMDC-Score ≥ 3 die Teilpopulation B.

Besonders die Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen der bereits zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die Anwendung von Pembrolizumab, sofern diese nicht ebenfalls kontraindiziert ist. Zugelassen sind die Wirkstoffe Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Aldesleukin, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus, Tivozanib, Cabozantinib, Nivolumab, Ipilimumab, Avelumab.

Tabelle 3-26 zeigt eine Übersicht der Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen dieser Arzneimittel.

Tabelle 3-26: Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen für das zu bewertende Arzneimittel und alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Vergleichstherapien

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Pembrolizumab (1)	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80)
Axitinib (2)	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose 2910 (15 mPa·s), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172)] Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.
Bevacizumab (3)	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (α, α-Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke) Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Interferon alfa-2a (4)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Ammoniumacetat, Natriumchlorid, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Polysorbat 80, Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke) • Bestehende, schwerwiegende Herzerkrankungen oder Herzerkrankungen jedweder Art in der Vorgeschichte • Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz • Schwere Funktionsstörungen des Knochenmarks • Unbehandelte Anfallsleiden und/oder sonstige zentralnervöse Funktionsstörungen • Patienten mit chronischer Hepatitis mit fortgeschrittener dekompensierter Lebererkrankung oder Leberzirrhose • Patienten mit chronischer Hepatitis, die kürzlich Immunsuppressiva erhalten haben oder noch erhalten
Aldesleukin (16)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Mannitol (E 421), Natriumdodecylsulfat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat) • Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 oder mehr • Patienten, die gleichzeitig einen Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr und metastatischen Befall in mehr als einem Organ und ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Indikationsstellung zur Proleukin-S-Therapie aufweisen • Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter schwerer Herzkrankheit. Bei fraglichen Fällen sollte ein Belastungstest durchgeführt werden • Patienten mit einer akuten schweren Infektion, die antibiotische Behandlung erfordert • Patienten mit einem Pa O₂ < 60 mmHg in Ruhe • Patienten mit bestehender schwerer organischer Erkrankung • Patienten mit Metastasierung im zentralen Nervensystem (ZNS) oder mit Anfallsleiden, ausgenommen Patienten mit erfolgreich behandelter ZNS-Metastasierung (unauffällige Computertomographie (CT), unauffälliger neurologischer Befund) • Zusätzlich wird empfohlen, folgende Patienten von der Behandlung mit Proleukin S auszuschließen: <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit Leukozytenwerten < 4.000/mm³, Thrombozytenwerten < 100.000/mm³ oder einem Hämatokrit < 30 % – Patienten mit Serumbilirubin- oder Kreatininwerten außerhalb der Norm – Patienten mit allogenen Organtransplantaten – Patienten, die möglicherweise Kortikosteroide benötigen – Patienten mit bestehender Autoimmunkrankheit.
Pazopanib (5)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)] • Pazopanib wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung [definiert als Gesamt-Bilirubin > 3 × ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert] nicht empfohlen.

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Sunitinib (6)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Mannitol (E 421) (Ph. Eur.), Croscarmellose-Natrium Povidon (K-25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid, Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E 171)-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)] • Die Anwendung von Sunitinib bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.
Temsirrolimus (7)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen. • Überempfindlichkeit gegen Temsirrolimus, seine Metabolite (einschließlich Sirolimus), Polysorbat 80 oder einen der sonstigen Bestandteile [Ethanol, all-rac-α-Tocopherol (E 307), Propylenglycol, Citronensäure (E 330), Polysorbat 80 (E 433), Macrogol 400]
Tivozanib (17)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Mannitol, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Titandioxid (E171), Tartrazin-Aluminiumsalz (E102)] • Gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten • Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.
Cabozantinib (18)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [mikrokristalline Cellulose, Lactose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose 2910, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)] • Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. • Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen.
Nivolumab (19)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure), Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke]
Ipilimumab (20)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Trometamolhydrochlorid (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol-hydrochlorid), Natriumchlorid, Mannitol (E421), Pentetsäure (Diethylen-triaminpentaessigsäure), Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke]

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Avelumab (21)	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke]
ALAT: Alanin-Aminotransferase; CHO: Chinese Hamster Ovary; CT: Computertomographie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; mm: Millimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mPa s: Millipascalsekunde; Pa O ₂ : arterieller Sauerstoffpartialdruck; RCC: Renal Cell Carcinoma; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem	

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

Kontraindikationen des zu bewertenden Arzneimittels

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert (1).

Gemäß der Fachinformation ist Axitinib (INLYTA®) nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil [mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose 2910 (15 mPa·s), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172)] kontraindiziert (2).

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 + Axitinib erhalten können.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder aufgrund von Progression der Krebserkrankung

Bei onkologischen Erkrankungen kann es durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse oder aufgrund einer Progression der Krebserkrankung zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 426 brachen 15,2 % der Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 14,4 % der Patienten im Sunitinib-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die Progression der Krebserkrankung führte bei 26,1 % der Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber 39,3 % der Patienten im Sunitinib-Arm zu einem Therapieabbruch. Insgesamt brechen weniger Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm (50,3 %) die Therapie ab, als im Sunitinib-Arm (65,9 %). Dies könnte dazu führen, dass Pembrolizumab + Axitinib häufiger zum Einsatz kommt, als die zVT Sunitinib.

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) eine sehr vielversprechende Erstlinientherapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab + Axitinib erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Aufgrund der weiterhin stattfindenden Entwicklung und Zulassungen von neuen Wirkstoffen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Aussagen über die Versorgungsanteile einzelner Wirkstoffe generell mit hohen Unsicherheiten behaftet. Auch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz können Therapieentscheidungen maßgeblich beeinflussen. Der Einfluss dieser Faktoren kann allerdings nicht quantifiziert werden, da hierzu keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen. Eine sinnvolle Schätzung des Versorgungsanteils von Pembrolizumab kann daher derzeit nicht erfolgen.

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.

In der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom stehen weitere Therapien (siehe Tabelle 3-26) zur Verfügung. Deshalb wird angenommen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten werden. Da die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 in der Gesamtpopulation einen erheblichen Überlebensvorteil (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78]; $p < 0,001$) gegenüber der zVT Sunitinib bei guter Verträglichkeit zeigen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 Modul 4C), ist davon

auszugehen, dass die Therapie von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aus klinischen Gesichtspunkten häufig eingesetzt wird. Die Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab, die in dem vorliegenden Dossier auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen veranschlagt wurden, überschätzen die tatsächlichen Therapiekosten der realen Versorgungssituation, da von einer kürzeren medianen Gesamttherapiedauer ausgegangen werden kann (22).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels dienen die Fachinformationen von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Axitinib (INLYTA®) (1, 2). Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT dienen die entsprechenden Fachinformationen von Bevacizumab (AVASTIN®), Interferon alfa-2a (ROFERON®-A), Pazopanib (VOTRIENT®), Sunitinib (SUTENT®) und Temsirolimus (TORISEL®) (3-7).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2019) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen 130 SGB V und 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2019) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Oktober 2015) entnommen (13, 14).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem amtlichen „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ des Statistischen Bundesamtes entnommen (8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2019.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A. Stand: Juni 2018.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten. Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
6. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2019.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2019.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.10.2019]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
10. MSD SHARP & DOHME GMBH. Kostenberechnungen zum zbAM und zu den zVT, Stand: Oktober 2019.
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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
13. GKV-Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe, gültig ab 1. März 2016. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. 2016. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 09.10.2019]
15. European Medicines Agency (EMA). Opdivo (Nivolumab). European Assessment Report (EPAR). EMA/852560/2018, EMEA/H/C/003985. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
16. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN® S, Stand: Mai 2019.
17. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda® 890 Mikrogramm/1.340 Mikrogramm Hartkapseln. Stand: Februar 2019.
18. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2019.
21. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019.
22. European Medicines Agency (EMA). Keytruda (Pembrolizumab). European Assessment Report (EPAR). EMEA/H/C/003820/II/0069. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 18.09.2019]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiete

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-426

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Axitinib wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten und entweder von einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR), oder vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder im Fall von Pembrolizumab, bis zu maximal 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe von Pembrolizumab und Axitinib konnte bei gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC)

Bei Gabe von Pembrolizumab mit Axitinib wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC häufiger als erwartet ALT- und AST-Erhöhungen mit Grad 3 und Grad 4 berichtet. Die Leberenzymwerte sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. Im Vergleich zu einer Anwendung der Arzneimittel als Monotherapie kann eine häufigere Überwachung der Leberenzyme erwogen werden. Die Vorgaben zum Therapiemanagement für beide Arzneimittel sind zu beachten.

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

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

Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-426

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunktinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	2Q 2021

Beschreibung	Fällig am
<p>3. 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"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	<p>2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024</p>
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht</p>	<p>2Q 2020</p>
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	<p>4Q 2023</p>
<p>6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P407 einreichen: Randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie mit Carboplatin - Paclitaxel/nab-Paclitaxel Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem plattenepitheliales nichtkleinzelligem Lungenkarzinom – Abschließender Studienbericht</p>	<p>3Q 2021</p>

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-28 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch 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.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

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

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	<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"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von GVHD nach Markteinführung nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in der vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen NSCLC Studie KN042 mit Pembrolizumab
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PSUR: Periodic Safety Update Report Quelle: (3)		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

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

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Endokrinopathien	<p>Nebenniereninsuffizienz</p> <p>Symptomatische Hypophysitis</p> <p>Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose</p> <p>Hyperthyreose Grad ≥ 3</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*</p> <p>Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt- mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.</p> <p>Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.</p>
<p>Hepatitis</p> <p>HINWEIS:</p> <p>Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.</p>	<p>Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 1,5$ bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)</p> <p>Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)</p> <p>Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igem und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*</p> <p>dauerhaftes Absetzen</p> <p>dauerhaftes Absetzen</p>
Hautreaktionen	<p>Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)</p> <p>Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*</p> <p>dauerhaftes Absetzen</p>

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3) Grad 3 oder 4 Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben* dauerhaftes Absetzen dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Upper Limit of Normal</p>		

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

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2

Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen

werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

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

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

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

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der

Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25°C).

- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

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

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (2).

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: 20.11.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 20.11.2019]
3. MSD SHARP & DOHME GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP) Pembrolizumab, Version 27.0. 2019.

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

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

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

Zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sind neben den bereits in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen keine ärztlichen Leistungen erforderlich. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zudem keine PD-L1 Testung vor der Behandlung mit Pembrolizumab notwendig. Daher sind in Tabelle 3-30 keine zwingend erforderlichen Leistungen aufzuführen.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Informationen der Fachinformation für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist November 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 bei.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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