

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 01.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
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	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
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.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
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	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation - Urothelkarzinom der Harnblase.....	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms	19
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-68) für Deutschland.....	25
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland.....	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase	30
Tabelle 3-7: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane.....	31
Tabelle 3-8: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane.....	32
Tabelle 3-9: Prozentuale Verteilung der Stadien	33
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium IV nach kurativer Behandlung	34
Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten in der GKV	36
Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-23: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	70

Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung..... 72

Tabelle 3-25: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® 74

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome.....	19
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2015-2016.....	27
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (In der EU festgelegte Stichtage)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSTM1	Glutathion-S-Transferase Mu 1
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
IgG4	Humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch

Abkürzung	Bedeutung
irAR	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MSI-H	Microsatellite Instability - High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
MwSt.	Mehrwertsteuer
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NMP22	Nukleäres Matrix Protein 22
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OPS Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (Papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig malignem Potenzial)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
ROC	Receiver Operating Characteristics
R/R	Rezidivierend oder refraktär

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
Ta	Nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TUR	Transurethrale Resektion
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in den Beratungsgesprächen am 24.03.2017 und am 28.09.2018 für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom jeweils folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (2, 3):

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, von den Leitlinien die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Trotz der Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung angewendeten Arzneimitteln stellt nach Aussage des G-BA die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin einen geeigneten Komparator dar (3).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten hat am 24.03.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-007). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18.04.2017 festgehalten (2).

Aufgrund neuer Daten aus der Studie KEYNOTE 361 wurde das Anwendungsgebiet im Juli 2018 auf Cisplatin-ungeeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, eingeschränkt. In einem G-BA-Beratungsgespräch am 28.09.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-170) wurde die vergebene zVT erneut bestätigt (3).

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden Evidenz wird die vom G-BA im Jahr 2017 bzw. 2018 vergebene zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ (2, 3) auch in der vorliegenden Nutzenbewertung als geeignet erachtet.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms stehen in der Erstlinientherapie neben den Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin und Methotrexat zur Verfügung, wobei Gemcitabin nur in Kombination mit Cisplatin sowie Methotrexat in Kombination mit Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) angezeigt sind (1, 4-8) (Kriterium 1). Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist für diese Patientenpopulation nicht zweckmäßig (Kriterium 2). Für die Wirkstoffe Pembrolizumab und Atezolizumab konnte aufgrund der bislang vorliegenden Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung in den vergangenen Verfahren kein Zusatznutzen festgestellt werden. Aufgrund ausstehender Ergebnisse aus Phase-III-Studien wurden die Beschlüsse für beide Arzneimittel befristet (Kriterium 3) (9, 10). In der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms wird neben den Therapieoptionen Pembrolizumab und Atezolizumab die Kombinationschemotherapie Cisplatin + Gemcitabin von den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (11-13). Demzufolge wurde die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin vom G-BA für die Population der Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, als zVT bestimmt (2). Allerdings sind 30-50 % der Patienten, beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten, nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet (12, 14, 15). Für diese Patienten wird in allen relevanten Leitlinien neben Pembrolizumab und Atezolizumab die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen (11-13, 16) (Kriterium 4). Die Kombination wurde in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien untersucht (17-23) und zeigte u. a. gegenüber der Kombinationschemotherapie aus Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin bei zwar vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile bei der Toxizität (19, 20). Für weitere Kombinations- oder Monotherapien wird aufgrund der unzureichenden Evidenzlage in den Leitlinien keine klare Empfehlung gegeben. Zudem sind die im Anwendungsgebiet zugelassenen Monotherapien mit Doxorubicin nicht für alle Cisplatin-ungeeigneten Patienten geeignet, da diese Therapien für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert sind (6, 7). Beide Kriterien sind jedoch bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten häufig vorhanden (siehe Abschnitt 3.2.2). Deswegen sieht die MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) die Kombination aus Carboplatin und

Gemcitabin trotz fehlender Zulassung als einzig relevante Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und konkretisiert die vom G-BA benannte zVT „patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ im vorliegenden Dossier über die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen (2, 3), den aktuellen Leitlinien (11-13, 16) sowie auf der Fachinformation von Pembrolizumab (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-007 - Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-170. 2018.
4. Teva GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017.
5. Hexal AG. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Dezember 2018.
6. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung; Stand der Information: März 2020.
7. Medac GmbH. Fachinformation Methotrexat Medac® 25 mg/ml Injektionslösung; Stand der Information: Juli 2020.
8. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab) 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Dezember 2020.
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 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5788/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.11.2020]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5787/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.12.2020]
 11. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
 12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 13.11.2020]
 13. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, et al. Muscle-invasive and Metstatic Bladder Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>. [Zugriff am: 02.02.2021]
 14. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of Renal Impairment on Eligibility for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
 15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2432-8.
 16. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):329-54.
 17. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *European journal of cancer*. 2001;37(17):2212-5.
 18. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*. 2000;59(1):24-7.
 19. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
 20. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5634-9.

21. Kim YR, Lee JL, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76(1):141-53.
22. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479-84.
23. Sella A, Kovel S. Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function. *International Brazilian Journal of Urology*. 2012;38(1):49-56.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Definition/Grundlagen Urothelkarzinom

Das Urothelkarzinom entsteht aus den Zellen des Urothels, welches das gesamte harnableitende Hohlsystem auskleidet. Entsprechend werden unter dem Begriff Urothelkarzinom maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre zusammengefasst (2). Die Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) umfasst daher die Ziffern C65 (Nierenbecken), C66 (Harnleiter), C67 (Harnblase) und C68 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane) (3). Bei einem Großteil aller Harnblasen-, Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome handelt es sich um Urothelkarzinome; andere Tumorentitäten wie das Plattenepithelkarzinom oder das Adenokarzinom sind selten. Da die Harnblase die größte urotheliale Oberfläche der ableitenden Harnwege aufweist, ist die überwiegende Mehrheit aller Urothelkarzinome in der Harnblase lokalisiert (siehe Abschnitt 3.2.4). Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich deshalb im Wesentlichen auf das Urothelkarzinom der Harnblase. Das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und andere Tumorentitäten der Harnblase sind dabei nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets.

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms sind verschiedene Risikofaktoren bekannt. So steigt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms mit zunehmendem Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Bei Personen unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom sehr selten (4). Während die altersspezifische Erkrankungsrate bei Männern und Frauen unter 25 Jahren noch vergleichbar ist, ist der altersabhängige Anstieg bei Männern mit zunehmendem Lebensalter stärker (5). Ein wichtiger Risikofaktor und eine Ursache für die Entstehung von etwa 50 % der Urothelkarzinome der Harnblase, des Harnleiters und des Nierenbeckens ist das Rauchen von Tabak, wobei das Risiko mit zunehmender Dauer und Anzahl der Zigaretten steigt (4, 6, 7). Als weitere Risikofaktoren können aromatische Amine wie 2-Naphthylamin oder Benzidin das Risiko für die Entstehung eines

Harnblasenkarzinoms erhöhen (4, 5). Die beruflich bedingte Exposition gegenüber aromatischen Aminen ist zwar abnehmend, durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden jedoch immer noch berufsbedingte Harnblasenkarzinome diagnostiziert (4). Auch nach Behandlung mit dem in der Krebstherapie häufig eingesetzten Zytostatikum Cyclophosphamid wird bei den Patienten eine erhöhte Inzidenz an Harnblasenkarzinomen beobachtet (8, 9). Eine Strahlentherapie im Bereich des unteren Beckens kann ebenfalls ursächlich für ein Blasenkarzinom sein, wobei auch hier wieder die lange Latenzzeit bis zur Erkrankung zu beachten ist. Patienten mit einer hohen Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Strahlentherapie haben ein größeres Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms (10-13). Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist das Vorliegen einer chronischen Entzündung der Harnblase (5). Hinsichtlich genetischer Faktoren als Ursache für ein Urothelkarzinom gibt es noch keine gesicherte Datenlage. Polymorphismen im N-Acetyltransferase 2 (NAT2)- und Glutathion-S-Transferase Mu 1 (GSTM1)-Gen erwiesen sich jedoch als signifikant in der Auslösung eines Harnblasenkarzinoms (14). Die genetische Prädisposition der Patienten hat jedoch keinen Einfluss auf die Therapiewahl.

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom ist in Deutschland der vierthäufigste Tumor bei Männern und der vierzehnthäufigste Tumor bei Frauen (5). Damit ist das Harnblasenkarzinom der zweithäufigste Tumor im Fachgebiet der Urologie (5). Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 16.469 Menschen an einem Harnblasenkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 74 bzw. 77 Jahren (4). Insgesamt tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern etwa dreimal so häufig auf wie bei Frauen (4), wobei Frauen ein deutlich höheres Progressions- und Rezidivrisiko aufweisen (4, 15, 16). Während die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern seit den 1990er Jahren rückläufig sind, verliefen die Raten bei den Frauen weitgehend konstant und auf einem niedrigeren Niveau (4). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 55 % und für Frauen 45 %.

Klinische Symptome beim Harnblasenkarzinom

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die Hämaturie (Blut im Urin); diese kann entweder als Mikrohämaturie, bei der das Blut lediglich mikroskopisch sichtbar ist, oder bereits als Makrohämaturie, bei der die Rotfärbung des Urins mit bloßem Auge sichtbar ist, auftreten. Seltener können auch Harndrang, Pollakisurie und Dysurie auftreten. Ursache ist in ca. 40 % der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion. Als weitere Ursachen können eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein Carcinoma in situ infrage kommen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind auch Gewichtsverlust und Knochen- oder Flankenschmerzen als Folge der Metastasierung sowie Leukozytose, Obstipation, erhöhte Entzündungsparameter und erhöhtes Serumkreatinin zu beobachten (5, 17, 18).

Diagnose des Harnblasenkarzinoms

Es gibt derzeit keine diagnostischen Marker, die verlässlich zur systematischen Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden können. Der Spiegel des Nukleären Matrix Proteins 22 (NMP22) ist zwar bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms erhöht, wird jedoch auch durch bestehende inflammatorische Erkrankungen oder Hämaturie beeinflusst (19). Bei vorliegender Symptomatik erfolgt die Primärdiagnostik über Urinzytologie und bildgebende Verfahren. Durch die Urinzytologie wird der Urin auf abgeschilferte maligne Urothelzellen untersucht. „High-Grade“-Tumore können durch die Urinzytologie mit größerer Sicherheit festgestellt werden als „Low-Grade“-Tumore (20). Ein negatives Testergebnis schließt also nicht das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms aus. Um andere Krankheitsursachen wie z. B. Harnleiter- oder Nierensteine auszuschließen, wird zudem meist eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt (5). Die Zystoskopie (Blasenspiegelung) ist schließlich die wichtigste Untersuchung und Standard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Im Rahmen der Zystoskopie wird für die Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades eine transurethrale Resektion (TUR) des Harnblasentumors vorgenommen. Während kleinere Tumore (< 1 cm Durchmesser) inklusive eines Teils der darunterliegenden Blasenwand mit Muskulatur komplett entnommen werden, müssen größere Tumore in mehreren Schritten reseziert werden. Hierbei wird neben dem exophytischen Anteil auch die Tumorbasis inklusive der Blasenwandmuskulatur abgetragen und histopathologisch diagnostiziert. Dadurch wird die Beurteilung des Tumors sowie der benachbarten Bereiche im Hinblick auf eine Tumordinfiltration und begleitende Dysplasien ermöglicht (21).

Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

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

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

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)

Klassifikation	Tumor
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen
M1b	Andere Fernmetastasen
Quelle: (5) TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen	

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

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a,T2b	N0	M0
IIIA	T3a,T3b, T4aT1, T2, T3, T4a	N0 N1	M0 M0
IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b Jedes T	Jedes N Jedes N	M0 M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Quelle: (5)			

Neben dem Tumorstadium wird auch der Tumorgrad, als Maß der Differenzierung, zur Beurteilung der Prognose herangezogen. Anhand der Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird ein histopathologisches „Grading“ vorgenommen (siehe Abbildung 1). Während bei den nicht muskelinvasiven Tumoren nur zwischen papillären urothelialen Neoplasien mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP), „Low-Grade“ und „High-Grade“ papillären urothelialen Karzinomen unterschieden wird, wird bei den muskelinvasiven Tumoren zur genaueren prognostischen Unterscheidung das ältere dreistufige Grading-System der WHO verwendet. Die Einteilung in „Low-Grade“- und „High-Grade“-Tumore erfolgt auf Basis der genetischen Stabilität bzw. Instabilität des Tumors. Die „Low-Grade“-Tumore sind besser differenziert und haben eine bessere Prognose als „High-Grade“-Tumore mit vielen Atypen. Für die Bestimmung des Tumorgrades wird der am wenigsten differenzierte Anteil des Tumors herangezogen, unabhängig von seinem Anteil am Gesamttumor (5).

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

Abbildung 1: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome

PUNLMP: Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Quelle: (22)

PD-L1 Expression als Biomarker beim Urothelkarzinom

In der Krebstherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind („Immun-Checkpoints“) zunehmend an Bedeutung. Der

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

Die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalwegs bietet wiederum die Möglichkeit die antitumorale T-Zell-Aktivität zu fördern (25, 26). PD-1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Nivolumab, binden an den PD-1-Rezeptor und unterbinden so die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2) und verstärken dadurch die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor (1, 28).

Bei vielen Tumorentitäten führt die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen zu einer schlechteren Prognose (25, 29, 30). Der prädiktive Wert von PD-L1 als Biomarker konnte bereits mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) gezeigt werden (29, 31, 32). In verschiedenen Studien wurde die Ausprägung der PD-L1-Expression der Tumorzellen, der Immunzellen bzw. des CPS erhoben. Beim CPS wird sowohl die Expression auf Tumorzellen als auch auf Immunzellen berücksichtigt (33, 34). Durch Verwendung des CPS kann die Anzahl falsch negativer Ergebnisse verringert bzw. die Selektion von Patienten, die von einer Therapie mit einem PD-1-Inhibitor profitieren, verbessert werden.

PD-L1 ist ein vielversprechender Biomarker, der zukünftig entscheidend bei der Wahl zwischen therapeutischen Alternativen sein könnte (35).

Klinische Validierung von PD-L1 als prädiktiver Biomarker für Pembrolizumab mit dem CPS Auswertalgorithmus und einem Cut Off von ≥ 10

Der prädiktive Wert der PD-L1 Expression für den therapeutischen Nutzen von Pembrolizumab konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden (36). Entsprechend verschiedener Tumorbiologien kann dabei die Expression von PD-L1 auf verschiedenen Zelltypen (Immun- und/oder Tumorzellen) maßgeblich für den prädiktiven Wert sein. Die Identifikation der für die jeweilige Tumorart maßgeblichen PD-L1 exprimierenden Zelltypen erfolgte durch systematische Korrelation der PD-L1 Expression separat für Tumorzellen und Tumor- plus Immunzellen mit dem Ansprechen auf eine Pembrolizumab-Therapie in frühen Studien (Phase-I). So konnte für das Urothelkarzinom der höchste prädiktive Wert für das Ansprechen auf eine Pembrolizumab-Therapie gezeigt werden, wenn die Expression auf Tumor- und Immunzellen zusammengenommen wurde. Der für Pembrolizumab entwickelte Auswertalgorithmus ist, wie oben bereits beschrieben, der CPS unter Angabe der PD-L1 Expression auf Tumor- und Immunzellen als Zahlenwert.

Neben der Festlegung des optimalen Auswertalgorithmus ist die Definition eines Schwellenwertes (Cut Offs) maßgeblich, um den PD-L1-Wert zu ermitteln, der mit der

höchsten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie mit Pembrolizumab beim Urothelkarzinom vergesellschaftet ist. Die Bestimmung des Cut Offs beim Urothelkarzinom erfolgte unter höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen retrospektiv auf Basis der Daten aus der KEYNOTE 052-Studie durch die sogenannte Receiver Operating Characteristics (ROC)-Grenzwertoptimierungskurve. Anhand einer Trainingsgruppe mit 96 Patienten und einer Validierungsgruppe mit 265 Patienten konnte aus der Korrelation von PD-L1-Expression und Ansprechraten mittels der ROC-Analysen ein Cut Off von $\text{CPS} \geq 10$ als mit dem höchsten prädiktiven Wert für das Ansprechen auf Pembrolizumab identifiziert werden (33).

Translation des prädiktiven Wertes von PD-L1 mit einem CPS von ≥ 10 in die klinischen Daten

Die klinische Rationale für den CPS Cut Off von ≥ 10 beim Urothelkarzinom für Pembrolizumab sind die weiterführenden klinischen Untersuchungen der Zulassungsstudie KEYNOTE 052. Die weitergehenden klinischen Untersuchungen der KEYNOTE 052 basierend auf dem Datenschnitt am 30.11.2017 zeigten, dass Cisplatin-ungeeignete Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, deren Tumore einen $\text{CPS} \geq 10$ für PD-L1 aufwiesen ($n = 110$), stärker von einer Behandlung mit Pembrolizumab durch eine bessere Ansprechraten und längeres Gesamtüberleben profitierten (37).

Zusammenfassend bestätigen die hoch wissenschaftlichen und publizierten weiterführenden klinischen Daten den Stellenwert von PD-L1 als verlässlichem, prädiktivem Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Immuntherapie. Ein $\text{CPS} \geq 10$ wirkte sich bei den mit Pembrolizumab behandelten Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet waren, positiv auf die Ansprechraten und das Gesamtüberleben aus.

Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Während 75 % der Patienten ein nicht-invasives Harnblasenkarzinom aufweisen, wird bei 25 % der Patienten ein invasives oder metastasierendes Karzinom festgestellt (22). Die Invasivität des Urothelkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose lässt einen Rückschluss auf die zu

erwartende Prognose der Patienten im Krankheitsverlauf zu. Auch die Wahl der nachfolgenden Therapien unterscheidet sich beim nicht-invasiven und beim invasiven Harnblasenkarzinom.

Die Behandlung der nicht-invasiven Karzinome erfolgt mit kurativer Intention durch chirurgische Resektion. Durch die im Verlauf der Diagnostik vorgenommene TUR wird der Tumor vollständig entfernt. Bei Patienten mit mittlerer und hoher Risikokonstellation wird eine Nachresektion 4-6 Wochen nach der primären TUR empfohlen. Bei folgenden Konstellationen sollte eine Nachresektion vorgenommen werden (5):

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

Patienten mit einem Low-risk nicht muskelinvasiven Tumor werden nach der TUR mit einer einmaligen Chemotherapie-Frühinstallation behandelt. Bei Patienten mit Intermediate- und High-risk nicht muskelinvasiven Tumoren wird eine Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Instillationstherapie empfohlen. Die Beurteilung des Risikos erfolgt anhand der von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgeschlagenen Kriterien (Anzahl der Tumore, Tumordurchmesser, vorhergehende Rezidivfrequenz, T-Kategorie, Carcinoma in situ, Tumorgrad) (38). Bei Hochrisikopatienten mit einem nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko aufweisen, kommt zudem unter bestimmten Bedingungen die Frühzystektomie, die radikale Entfernung der Blase, in Betracht. Als Hochrisikopatienten gelten dabei Patienten mit (5):

- multifokalem und/oder > 3 cm messendem pT1 High-Grade/G3 nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat,
- pT1 High-Grade/G3 nicht muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat mit begleitendem Carcinoma in situ,
- dem Befund eines pT1 High-Grade/G3 nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat nach BCG-Induktionstherapie in der Dreimonatskontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht oder
- dem Rezidiv eines pT1 High-Grade/G3 nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Trotz der guten Behandlungsoptionen des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms rezidivieren ca. 70 % der Patienten nach ausschließlicher Behandlung mit TUR und 25 % progressieren in ein höheres Tumorstadium (38).

Die Prognose der Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist deutlich schlechter und es stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Für das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom bildet die radikale Zystektomie in Verbindung mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie die Standardtherapie mit kurativer Intention (5). Das 5-Jahres-Überleben für die Patienten liegt bei maximal 66 % (39). Ca. 30 % der Patienten mit einem lokal begrenzten, muskelinvasivem Urothelkarzinom erfahren nach der radikalen Zystektomie einen Progress (40).

In den meisten Fällen weisen die Patienten zum Zeitpunkt des Progresses auch Fernmetastasen auf. Darüber hinaus sind bereits 10-15 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Krankheitsstadium T4 (41). Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien konnten bei Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom nur mediane Überlebenszeiten von 3-6 Monaten beobachtet werden (42, 43). Durch Chemotherapien konnten in der Erstlinientherapie die medianen Überlebenszeiten für die Patienten auf 12-16 Monate verlängert werden (44-47).

Bei der Wahl der Behandlungsoptionen für die metastasierenden Patienten muss die Eignung der Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie beachtet werden, da für 30-50 % der Patienten eine Cisplatin-basierte Therapie aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch Raucheranamnese, Alter oder Problemen im Harnbereich ungeeignet ist. Gemäß Leitlinie erfüllen diese Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien (5):

- WHO oder Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von ≥ 2 , oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %
- Kreatinin-Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min
(Bei reduzierter Kreatinin-Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden)
- Hörverlust in der Audiometrie (\geq Grad 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4)
- Periphere Neuropathie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4)
- New York Heart Association (NYHA)-Klasse $> III$ Herzinsuffizienz.

Für diese Patienten wurde bislang keine Standardtherapie definiert. Aufgrund der besseren Verträglichkeit von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin wurden in der Studie EORTC 90986 die Kombinationschemotherapien Gemcitabin + Carboplatin und Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin bei therapie-naiven Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) und/oder einem WHO-Leistungsstatus von 2 verglichen (48). Die beiden Therapieregime unterschieden sich nicht statistisch signifikant in ihrer Wirksamkeit, die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin war jedoch weniger toxisch. In der Population der Patienten, in der beide Kriterien für die Nicht-Eignung für die Cisplatin-Therapie zutrafen, wurden allerdings im Vergleich zur Gesamtpopulation schlechtere Überlebenszeiten beobachtet (48). Für die Population der

Cisplatin-ungeeigneten Patienten besteht demnach ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Die Autoren der aktuellen S3-Leitlinie weisen darauf hin, dass neben den Chemotherapien auch die beiden Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab bei der Behandlung von Cisplatin-ungeeigneten Urothelkarzinom-Patienten mit einem PD-L1-positiven Tumor einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis haben, auch wenn Ergebnisse aus randomisierten Vergleichsstudien zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht vorlagen (5). Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Zytotoxische T-Zellen erkennen dadurch die Tumorzellen und es erfolgt eine spezifische körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor (1). Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung von verschiedenen onkologischen Erkrankungen gezeigt werden (1). Zudem wird Pembrolizumab seit der Zulassung auch erfolgreich in der klinischen Praxis zur Behandlung der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen (5, 21, 49).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Den umfassendsten Überblick zu epidemiologischen Maßzahlen der Tumore der Harnorgane bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (50). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten beim Harnblasenkarzinom und das mittlere Erkrankungsalter wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 herangezogen (4). Mit Ausnahme der Harnblase liegen für Tumore der Harnorgane nur Angaben zur Inzidenz in Deutschland vor; Angaben zur Prävalenz fehlen für diese – in Deutschland sehr selten auftretenden – Tumore (4). Angaben zu Veränderungen der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre werden daher zum Harnblasenkarzinom dargestellt. Diese Zahlen stellen einerseits eine Überschätzung dar, da unter ICD-10 C67 auch Diagnosen kodiert sein können, bei denen es sich nicht um ein

Urothelkarzinom handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), andererseits kann auch eine Unterschätzung vorliegen, da das Urothelkarzinom auch in anderen Harnorganen, wie dem Nierenbecken (ICD-10 C65), dem Harnleiter (ICD-10 C66) oder sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorganen (ICD-10 C68) vorkommen kann. Da das Urothelkarzinom am häufigsten in der Harnblase vorgefunden wird, seltener in Harnleiter oder Nierenbecken und da der Großteil aller Harnblasenkarzinome Urothelkarzinome sind, stellen die hier gemachten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen trotz der erwähnten Unschärfe eine gute Schätzung der Gesamtheit aller Urothelkarzinome dar.

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

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 erkrankten etwa 16.470 Personen an einem Harnblasenkarzinom, wobei etwa drei Viertel davon Männer waren (Männer: 12.220; Frauen: 4.249) (50). Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66), und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind vergleichsweise selten (siehe Tabelle 3-3).

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

Diagnose (ICD-10)		2014		2015		2016	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	Nierenbecken (C65)	601	812	570	743	527	684
	Harnleiter (C66)	252	467	259	477	255	524
	Harnblase (C67)	4.331	12.179	4.561	12.669	4.249	12.220
	Sonst. Harnorgane (C68)	245	509	236	476	240	581
Rohe Erkrankungsrate ^a	Nierenbecken (C65)	1,5	2,0	1,4	1,8	1,3	1,7
	Harnleiter (C66)	0,6	1,2	0,6	1,2	0,6	1,3
	Harnblase (C67)	10,5	30,7	11,0	31,5	10,2	30,1
	Sonst. Harnorgane (C68)	0,6	1,3	0,6	1,2	0,6	1,4
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	Nierenbecken (C65)	0,7	1,3	0,7	1,1	0,6	1,0
	Harnleiter (C66)	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,8
	Harnblase (C67)	5,1	19,0	5,3	19,4	5,0	18,4
	Sonst. Harnorgane (C68)	0,3	0,8	0,3	0,7	0,3	0,8
Mittleres Erkrankungsalter ^c	Harnblase (C67)	76	74	77	74	77	74

	Diagnose (ICD-10)	2014		2015		2016	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	Nierenbecken (C65)	64	102	68	101	67	93
	Harnleiter (C66)	35	49	40	77	53	68
	Harnblase (C67)	1.795	3.897	1.872	3.963	1.897	4.049
	Sonst. Harnorgane (C68)	1.094	2.433	1.148	2.470	1.118	2.733
Rohe Sterberate ^a	Nierenbecken (C65)	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
	Harnleiter (C66)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
	Harnblase (C67)	4,3	9,8	4,5	9,9	4,5	10,0
	Sonst. Harnorgane (C68)	2,6	6,1	2,8	6,1	2,7	6,7
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	Nierenbecken (C65)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	Harnleiter (C66)	0	0,1	0	0,1	0	0,1
	Harnblase (C67)	1,8	5,8	1,8	5,7	1,8	5,7
	Sonst. Harnorgane (C68)	1,2	3,6	1,3	3,6	1,1	3,9
5-Jahres-Prävalenz	Harnblase (C67)	11.956	39.107	12.078	39.643	11.965	39.682
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^{d, e}	nach 5 Jahren			nach 10 Jahren			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^e	37 (29-45)	44 (38-51)	26 (20-31)	29 (23-35)	41 (29-49)	49 (38-56)	
	45 (36-53)	55 (48-63)	41 (29-49)	49 (38-56)			
a: Je 100.000 Personen. b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976). c: Median. d: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer). Quellen: (4, 50, 51) ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Sonst. Harnorgane: Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane.							

Beim Auftreten eines Harnblasenkarzinoms zeigen sich ausgeprägte geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern deutlich häufiger auf als bei Frauen. In Deutschland ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste Tumor bei Männern und der vierzehnthäufigste bei Frauen (5). Auch von Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinoms (ICD-10 C66), und bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind Männer häufiger betroffen als Frauen (50). Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen mit Harnblasenkarzinom an (siehe Abbildung 2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern bei über 70 Jahren (4). Bei den wenigen Tumoren der Harnblase im Kindes- und Jugendalter handelt es sich in der Regel um mesenchymale Tumore, meist Rhabdomyosarkome. Urothelkarzinome der Harnblase sind vor dem 20. Lebensjahr extrem selten (5).

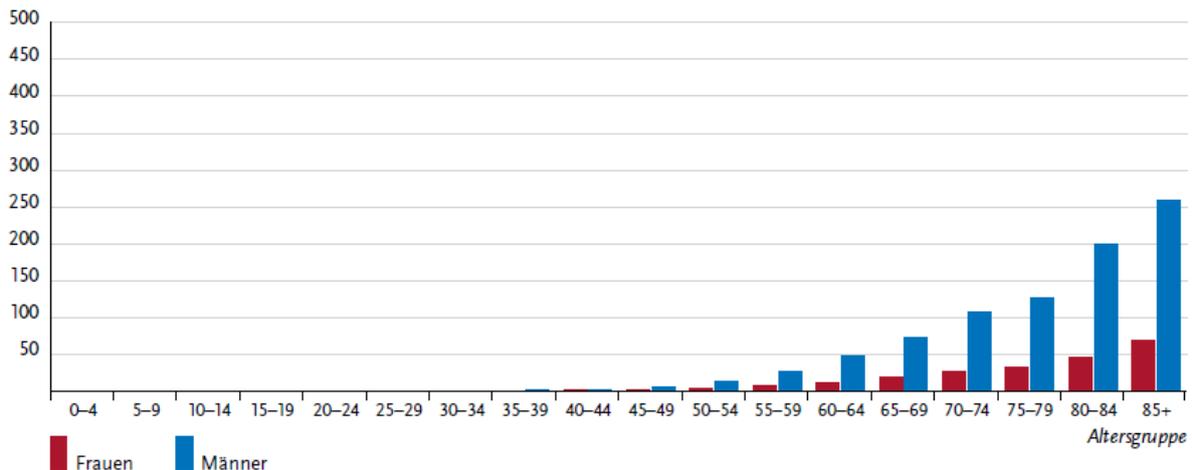


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2015-2016

Quelle: (4)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 betrug in Deutschland die 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom bei den Männern 39.682 und bei den Frauen 11.965. Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 51.647. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2016) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind (4). Für andere Tumore der Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68) liegen keine Angaben zur Prävalenz in Deutschland vor (4).

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

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms sind bei den Männern seit den 1990er Jahren deutlich rückläufig (4), in den letzten Jahren haben sich diese jedoch stabilisiert (50). Bei den Frauen blieben die Neuerkrankungsraten über die Jahre weitgehend konstant (4). Es ist daher auch für die nächsten fünf Jahre zu erwarten, dass die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung auf einem konstanten Niveau bleibt. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass diese Entwicklung für die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erwarten ist. Für die Abschätzung der Entwicklung in den nächsten fünf Jahren (2021-2026) wird die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zusammen mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl berechnet (siehe Tabelle 3-4).

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

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) ^a	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen) ^b	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2020	weiblich	42.205	10,5	4.442	29,1	12.284
	männlich	41.151	31,6	12.994	101,9	41.914
2021	weiblich	42.257	10,5	4.441	29,2	12.318
	männlich	41.219	31,7	13.078	102,5	42.249
2022	weiblich	42.292	10,5	4.438	29,2	12.347
	männlich	41.269	31,9	13.156	103,1	42.565
2023	weiblich	42.308	10,5	4.433	29,2	12.370
	männlich	41.299	32,0	13.227	103,8	42.862
2024	weiblich	42.305	10,5	4.426	29,3	12.388
	männlich	41.310	32,2	13.293	104,4	43.139
2025	weiblich	42.283	10,4	4.417	29,3	12.400
	männlich	41.301	32,3	13.352	105,1	43.395
2026	weiblich	42.241	10,4	4.406	29,4	12.407
	männlich	41.272	32,5	13.405	105,7	43.630

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (52).
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;
 G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 100.000

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: 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	254-433	223-380
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In den Tragenden Gründen zur Neubewertung von Pembrolizumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom erachtet der G-BA die in der Nutzenbewertung von MSD ermittelten Patientenzahlen als „die derzeit bestverfügbare Schätzung“ (53). MSD folgt aus diesem Grund der im vorherigen Verfahren vorgenommenen Herleitung der Zielpopulation unter der Berücksichtigung der Aktualität bzw. Verfügbarkeit der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3.

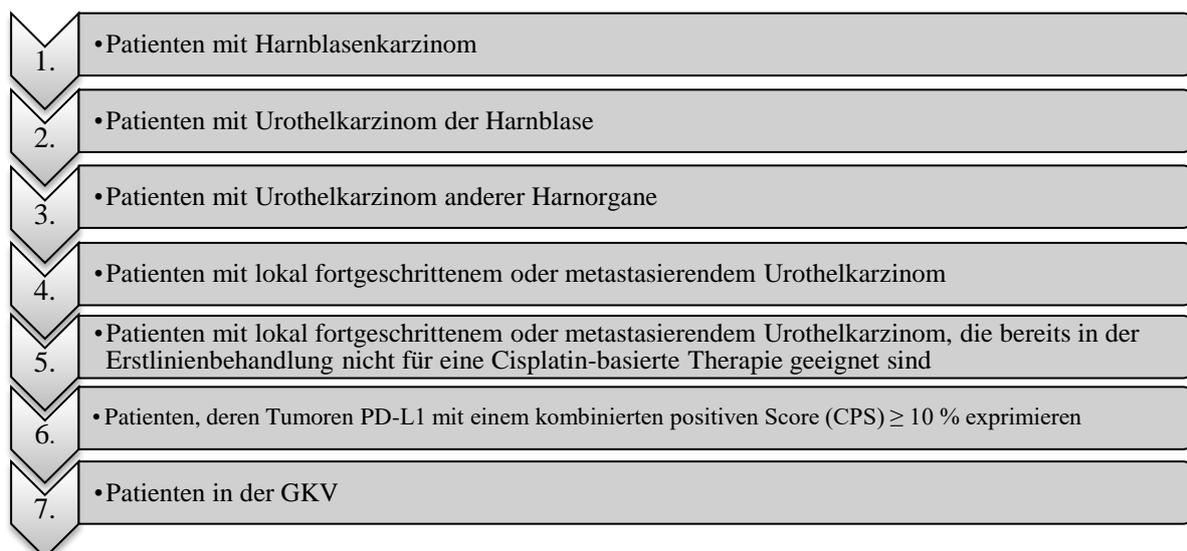


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

1. Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom

Die in Tabelle 3-4 aufgeführte, für das Jahr 2021 errechnete, Anzahl an Neuerkrankungen – 17.519 Patienten – wird im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation in den Schritten 2-6 verwendet.

2. Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Sieben epidemiologische Krebsregister liefern Informationen zur Verteilung des Urothelkarzinoms bei Tumoren der Harnblase (siehe Tabelle 3-6). Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird der Mittelwert der in diesen Registern berichteten Anteile als Näherung herangezogen. Demnach wird von einem Anteil des Urothelkarzinoms von 91,00 % an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome ausgegangen. Der verbleibende Anteil an Harnblasenkarzinomen beinhaltet Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Sarkome, kleinzellige/neuroendokrine Karzinome, sonstige Malignome und weitere unspezifische/ungenau bezeichnete Karzinome.

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

Krebsregister (Quelle)	Berichtsjahr(e)	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle
Nordrhein-Westfalen (54)	2016	82,81 %
Bremen (55)	2009-2011	93,46 %
Hessen (56)	2013	90,59 %
Bayern (57)	2013-2014	94,82 %
Niedersachsen (58)	2016	90,89 %
Rheinland-Pfalz (59)	2018	91,77 %
Schleswig-Holstein (60)	2012-2014	95,98 %
Mittelwert		91,00 %

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

3. Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane

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

In einer von Swartz et al. publizierten epidemiologischen Studie zur Inzidenz des Harnröhrenkarzinoms (C68) in den USA, lag in 54,98 % der Patienten (888 von 1.615 Patienten) ein Urothelkarzinom vor (61). Das Projekt „RARECARE“ macht Schätzungen

zur Prävalenz und Inzidenz seltener Krebsleiden in Europa. Hierbei werden populationsbezogene Krebsregisterdaten europäischer Patienten herangezogen, deren Erkrankungen zwischen 1995 und 2002 diagnostiziert wurden (62). Der prozentuale Anteil des Urothelkarzinoms beim Harnröhrenkarzinom (C68), wurde in diesem Projekt auf 65,68 % geschätzt (2.819 von 4.292 Patienten). Die ICD-10 Diagnose C68 beinhaltet neben dem Harnröhrenkarzinom bösartige Neubildungen der Harnorgane, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C64-C67 klassifiziert werden kann, sowie bösartige Neubildungen nicht näher bezeichneter Harnorgane. Für die Anteile des Urothelkarzinoms an der Diagnose C68 wurden keine Publikationen identifiziert. Im Folgenden werden deshalb für den Anteil des Urothelkarzinoms an C68 die Angaben zum Harnröhrenkarzinom herangezogen.

Der Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65) und Harnleiters (C66) wurde mit 92,33 % (46.368 von 50.222 Patienten) angegeben (62). In einer weiteren Studie, die in den USA durchgeführt wurde, lag der prozentuale Anteil an Urothelkarzinom des Nierenbeckens- (C65) und Harnleiterkarzinoms (C66) bei 96,62 % (458 von 474 Patienten) (63). Getrennte Angaben für Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom konnten nicht identifiziert werden.

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

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

Bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10)	Anzahl Patienten mit Karzinom der Harnorgane	Patienten mit Urothelkarzinom n (%)
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	1.615	888 (54,98 %) (61)
	4.292	2.819 (65,68 %) (62)
	5.907	3.707 (62,76 %)
Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66)	474	458 (96,62 %) (63)
	50.222	46.368 (92,33 %) (62)
	50.696	46.826 (92,37 %)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;
n: Anzahl der Patienten

Für die Herleitung des Anteils an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane, mit Ausnahme der Blase, werden die RKI gemeldeten Neuerkrankungen im Jahr 2016 zum Harnblasenkarzinom, Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66), sowie der sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgane (C68) herangezogen (siehe Tabelle 3-3). Mithilfe der jeweiligen prozentualen Anteile an Urothelkarzinomen kann der Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Tumore der Harnorgane geschätzt werden (siehe Tabelle 3-8). Für die Gesamtheit der Urothelkarzinome kann demnach ein Anteil von 86,43 % an Harnblasenkarzinom, 10,60 % an Karzinom des Harnleiters und Nierenbeckens und 2,97 % an Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane angenommen werden.

Die unter 2. berechnete Anzahl an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase stellt demnach 86,43 % der Gesamtheit der Urothelkarzinome dar. Diese Anzahl an Patienten wird im Folgenden auf 100 % hochgerechnet, um auch Patienten mit einem Urothelkarzinom der anderen Harnorgane zu berücksichtigen.

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

	Harnblase (C67)	Nieren- becken (C65)	Harnleiter (C66)	Sonstige nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Tumore der Harnorgane (C65-C68)
Inzidenz 2016 (Fallzahl)	16.469	1.211	779	821	19.280
		1.990			
Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom	91,00 % (Tabelle 3-6)	92,37 % (Tabelle 3-7)		62,76 % (Tabelle 3-7)	-
Geschätzte Fallzahl Urothelkarzinom	14.987	1.838		515	17.340
Prozentualer Anteil an der Gesamtheit aller Tumore der Harnorgane (C65-C68)	86,43 %	10,60 %		2,97 %	100 %
Quelle: (52)					

4. Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom

4.a) Metastasierendes Urothelkarzinom

Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom werden dem Stadium IV zugeteilt. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV wird mittels der Auswertungen in verschiedenen Krebsregistern berechnet (siehe Tabelle 3-9). Gemäß der aktuellen ICD-10-Klassifikation werden in situ Tumore (Tis) und nicht-invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert (3) und sind demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten. Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase (ICD-10 D41.4) oder Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (ICD-10 D09.0) werden jedoch in Krebsregistern oftmals ergänzend dargestellt. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patienten im Stadium 0 daher nicht berücksichtigt. Der so berechnete Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV lag im Durchschnitt bei 10,5 % (siehe Tabelle 3-9). Dieser Wert wird für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3-13 herangezogen.

Tabelle 3-9: Prozentuale Verteilung der Stadien

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patienten im jeweiligen Stadium
Gemeinsames Krebsregister Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (64)	2009-2012	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 20,3 % • Stadium II: 12,4 % • Stadium III: 6,2 % • Stadium IV: 10,7 % • Ohne Angabe: 50,4 %
Krebsregister Bremen (55)	2009-2011	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 0,6 % • Stadium II: 0,4 % • Stadium III: 0,2 % • Stadium IV: 10,3 % • Ohne Angabe: 88,5 %
Krebsregister Hessen (56)	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 6,1 % • Stadium II: 5,6 % • Stadium III: 2,9 % • Stadium IV: 12,8 % • Ohne Angabe: 72,6 %
Krebsregister Rheinland-Pfalz (59)	2018	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 16,2 % • Stadium II: 8,8 % • Stadium III: 12,0 % • Stadium IV: 3,0 % • Ohne Angabe: 60,0 %
Krebsregister Schleswig-Holstein (60)	2012-2014	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 9,8 % • Stadium II: 11,8 % • Stadium III: 6,5 % • Stadium IV: 15,4 % • Ohne Angabe: 56,5 %
Mittelwerte		<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 10,6 % • Stadium II: 7,8 % • Stadium III: 5,6 % • Stadium IV: 10,5 % • Ohne Angabe: 65,6 %
Quelle: (52)		

4.b) Lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Neben den Patienten, die im Jahr 2021 neu im Stadium IV diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab auch Patienten geeignet, die im Vorjahr mit einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet. Zur Abschätzung der Anzahl dieser Patienten werden zunächst die in Tabelle 3-9 berechneten Anteile an Patienten im Stadium I bzw. II und III auf die Gesamtzahl der

berechneten Neuerkrankungen im Jahr 2020 (17.436 Patienten, siehe Tabelle 3-4) bezogen. Im Jahr 2020 gab es demnach geschätzte 1.848 Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium I. Bei Patienten im Stadium I lässt sich der Tumor üblicherweise durch die TUR entfernen, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorprogression innerhalb eines Jahres nach einer TUR mit 1-17 % angegeben wird (38). Unter den Annahmen, dass bei allen Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird und einer Tumorprogressions-Wahrscheinlichkeit von 1-17 %, schreitet demnach bei 18-314 Patienten die Erkrankung zu einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom im Stadium II-IV fort. Als Standardtherapie für diese Patienten wird die radikale Zystektomie eingesetzt (65).

Der Anteil an Patienten mit Tumorprogression nach einer radikalen Zystektomie wird aus der von Hautmann et al. publizierten Studie entnommen. In dieser retrospektiven Studie wurden 788 Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, analysiert. In 17,9 % der Patienten traten nach dem Eingriff Fernmetastasen auf (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) (40). Im Folgenden wird daher angenommen, dass bei 17,9 % der Patienten im Stadium II und III die Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet. Somit ergeben sich zusätzlich zu den im Jahr 2021 im Stadium IV diagnostizierten Patienten insgesamt 420-473 Patienten (siehe Tabelle 3-10), für die im Jahr 2021 eine Therapie mit Pembrolizumab geeignet wäre.

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

	Anzahl an Patienten	Progressions-Wahrscheinlichkeit	Anzahl an Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach Therapie (Min-Max)
aus Stadium I	1.848 ^a	1-17 %	18-314
aus Stadium I-II/III	2.348-2.644 ^b	17,9 %	420-473

a: 10,6 % (siehe Tabelle 3-9) aller Neuerkrankungen im Jahr 2020 (17.437 Patienten, siehe Tabelle 3-4).
b: 13,4 % (siehe Tabelle 3-9) aller Neuerkrankungen im Jahr 2020 (17.437 Patienten, siehe Tabelle 3-4) plus 18-314 Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach transurethraler Resektion im Stadium I.

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

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

Eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie ist die Standard-Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (5). In einem

internationalen Konsensus von Experten wurden Kriterien festgelegt, die Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, definieren (siehe Abschnitt 3.2.2) (5, 66). Das Vorliegen mindestens eines der genannten Kriterien gilt als hinreichend für die Einstufung als „nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet“ (5). Gemäß Einschätzung der aktuellen deutschen Leitlinie erfüllen ca. 30-50 % aller Patienten mit Urothelkarzinom die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin nicht (5, 67, 68). Die Schätzspanne für die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits in der Erstlinienbehandlung nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, ergibt sich somit durch Multiplikation der in Schritt 4 ermittelten Untergrenze der Spanne für die Gesamtanzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit 30 % bzw. durch Multiplikation der Obergrenze mit 50 % (vgl. Tabelle 3-13).

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

Für die Einschränkung der Patientenpopulation auf Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS \geq 10) wird auf Daten der Studien KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 und KEYNOTE 361 zurückgegriffen (Tabelle 3-11). Es konnten keine weiteren Quellen zum Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression identifiziert werden. Der Anteil an Patienten mit einem CPS \geq 10 lag in der Studie KEYNOTE 045 bei 31,2 %, in der Studie KEYNOTE 052 bei 29,7 % und in der Studie KEYNOTE 361 bei 47,2 %. Als Näherung an den Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren, wird im Folgenden von einem Anteil von 36,0 % ausgegangen.

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

Quelle	Patienten (n/N)	Anteil (%)
KEYNOTE 045	164/526	31,2
KEYNOTE 052	110/370	29,7
KEYNOTE 361	477/1010	47,2
Durchschnitt		36,0

Anteile bezogen auf die Anzahl an Patienten mit vorliegender PD-L1-Testung (ohne fehlende Werte).
 Quellen: (69-71)
 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Es wird von einem Anteil von 87,8 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (72) – diese belaufen sich auf 73.053.000 GKV-Versicherte im Jahr 2019 (Stand Juli 2020) – sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2020, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (73) (siehe Tabelle 3-12), herangezogen.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.190.556
GKV-Versicherte	73.053.000
Anteil GKV-Versicherte	87,8 %
Quelle: (72, 73)	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-13 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-5 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
1.) Patienten mit Harnblasenkarzinom		17.519	Siehe Tabelle 3-4 (Quelle: eigene Hochrechnung)
2.) Anteil von 1.) Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase	91,00	15.942	Siehe Tabelle 3-6 (54-60)
3.) Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane	- ^a	18.445	Siehe Tabelle 3-8 (61-63)
4.) Anteil von 3.) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom	-	2.349-2.402	
a) Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose	10,5	1.929	Siehe Tabelle 3-9 (55, 56, 59, 60, 64)
b) Patienten im Stadium IV nach kurativer Behandlung	-	420-473	Siehe Tabelle 3-10 (38, 40)
5.) Anteil von 4.) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits in der Erstlinienbehandlung nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	30-50	705-1.201	(5, 67, 68)

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
6.) Anteil von 5.) Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	36,0	254-433	Siehe Tabelle 3-11 (69-71)
7.) Anteil von 6.) GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,8	223-380	Siehe Tabelle 3-12 (72, 73)

Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen.
a: Unter 2. berechnete Anzahl an Patienten (86,43 %), hochgerechnet auf 100 %.
Quelle: (52)
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	Nicht quantifizierbar	223-380

CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Für Pembrolizumab wird in der vorliegenden Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte

Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (5) „S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben aus internationalen Leitlinien sowie Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen entnommen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (50), sowie auf die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 (4).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (54-60, 64) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen. Die Studien wurden mittels einer orientierenden Recherche (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) identifiziert und sind in den entsprechenden Abschnitten referenziert. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV (72) vom Juli 2020 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.09.2020 (basierend auf dem Zensus 2011) (73).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Tabelle 3-13 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.
2. Grivas PD, Melas M, Papavassiliou AG. The biological complexity of urothelial carcinoma: Insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Seminars in cancer biology*. 2015;35:125-32.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68). 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c64-c68.htm>. [Zugriff am: 09.12.2020]
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 25.02.2021]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

- onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 13.11.2020]
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
 7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004. Verfügbar unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>. [Zugriff am: 24.10.2018]
 8. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *The Journal of Urology*. 1979;122(2):163-4.
 9. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524-30.
 10. Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(5):955-75.
 11. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second Cancers Among 104,760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1634-43.
 12. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(1):107-10.
 13. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation Therapy for Prostate Cancer Increases Subsequent Risk of Bladder and Rectal Cancer: A Population Based Cohort Study. *J Urol*. 2008;180(5):2005-9.
 14. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005;366(9486):649-59.
 15. Lucca I, Klatter T, Fajkovic H, de Martino M, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nature reviews Urology*. 2015;12(10):585-92.
 16. du Manoir JM, Richter S, Sridhar SS. Urothelial cancer: Impact of gender on stage at diagnosis and survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(5 Suppl):316.
 17. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. *The British journal of general practice*. 2012;62(602):e598-604.
 18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.02.2021]
 19. Goodison S, Rosser CJ, Urquidí V. Bladder Cancer Detection and Monitoring: Assessment of Urine- and Blood-Based Marker Tests. *Molecular diagnosis & therapy*. 2013;17(2):71-84.
 20. vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, Rossi R, Borgermann C, Schenck M, et al. Correlation of Pathological and Cytological-Cytometric Grading of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. *Urologia internationalis*. 2011;86(1):36-40.

21. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comp erat E, Cowan NC, Gakis G, et al. Muscle-invasive and Metstatic Bladder Cancer. 2020. Verf ugbar unter: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>. [Zugriff am: 02.02.2021]
22. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmstrom PU, Choi W, et al. Bladder cancer. Lancet. 2016.
23. Aggen DH, Drake CG. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. Journal for immunotherapy of cancer. 2017;5(1):94.
24. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. Research and reports in urology. 2018;10:7-16.
25. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2014;21(3):231-7.
26. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. International immunology. 2015;27(1):39-46.
27. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. British journal of cancer. 2015;112(9):1421-7.
28. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsl osung; Stand der Information: November 2020.
29. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. Expert opinion on therapeutic targets. 2015;19(2):201-11.
30. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(35):58457-68.
31. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
32. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.
33. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(11):1483-92.
34. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2017;18(2):212-20.
35. Powles T, Walker J, Andrew Williams J, Bellmunt J. The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. Cancer Treat Rev. 2020;82:101925.
36. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. Journal for immunotherapy of cancer. 2018;6(1):8.
37. Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab

- in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658-66.
38. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *European urology.* 2006;49(3):466-5.
 39. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2414-22.
 40. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. *J Urol.* 2006;176(2):486-92.
 41. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol.* 2005;174(1):14-20.
 42. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(27):4454-61.
 43. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 2000;17(17):3068-77.
 44. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107-13.
 45. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination With Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066-73.
 46. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2003;46 Suppl:S105-15.
 47. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(21):4602-8.
 48. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(2):191-9.

49. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(3):329-54.
50. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in Abschnitt 3.2. Stand März 2021.
51. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 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: 25.02.2021]
52. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. Stand März 2021.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5788/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.11.2020]
54. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_dj_2016_Druckversion_17.02.2020.pdf. [Zugriff am: 20.11.2020]
55. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>. [Zugriff am: 24.10.2018]
56. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017 - Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf. [Zugriff am: 20.11.2020]
57. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. 2020. Verfügbar unter: https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheit/doc/lgl_jahresbericht_krebsregister_2018.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
58. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019_mit_Datenreport_2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
59. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
60. Institut für Krebsepidemiologie e. V. Krebs in Schleswig-Holstein - Band 11 - Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/>. [Zugriff am: 27.11.2020]
61. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology. 2006;68(6):1164-8.

62. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *European journal of cancer*. 2012;48(4):456-64.
63. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology*. 2006;67(3):518-23.
64. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin Brandenburg Mecklenburg-Vorpommern Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. 2015. 2015. Verfügbar unter: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>. [Zugriff am: 0.12.2020]
65. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
66. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211-4.
67. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of Renal Impairment on Eligibility for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
68. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2432-8.
69. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 045 (P045V01): A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 2017.
70. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 052 (P052V01MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. 2017.
71. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 361: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. 2020.
72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 18.02.2021]
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 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: 09.12.2020]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17,4 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 17,4 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage 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>CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren, angezeigt. Pembrolizumab wird als Monotherapie in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben, oder einmal alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus). Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1).

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

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus; 200 mg 1 x pro Zyklus intravenös oder 42-Tage-Zyklus; 400 mg 1 x pro Zyklus intravenös	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 ^a oder 8,7 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Carboplatin + Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus; 382,50 mg 1 x pro Zyklus intravenös <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus; 1.000 mg/m ² KOF 2 x pro Zyklus intravenös	<u>Carboplatin:</u> 17,4 ^a <u>Gemcitabin:</u> 34,8 ^a
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 oder 8,7 ^a	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 x 100 mg oder 400 mg; 4 x 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnitts- verbrauch = 3.480 mg oder 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnitts- verbrauch = 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	<u>Carboplatin:</u> 17,4 ^a <u>Gemcitabin:</u> 34,8 ^a	<u>Carboplatin:</u> 382,50 mg; 1 x 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² KOF; 1.900 mg; 2 x 1.000 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 450 mg; Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnitts- verbrauch = 7.830 mg <u>Gemcitabin:</u> 17,4 Zyklen x 2 Tage x 1 Durchstechflasche à 2.000 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnitts- verbrauch = 69.600 mg
CPS: Combined Positive Score; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

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

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-4) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (5) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (6). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (7). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85 kg aufgeführt (5).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (6):

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

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

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

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

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

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

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

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus; oder 400 mg zu Beginn jedes 6-wöchigen Zyklus empfohlen (1). Mit einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen pro 3-wöchigem Zyklus, oder vier Durchstechflaschen pro 6-wöchigem Zyklus benötigt. Die Durchstechflaschen werden für die erforderliche Dosis pro Behandlung komplett verbraucht, womit sich bei der Behandlung mit Pembrolizumab kein Verwurf ergibt. In beiden Behandlungsmodi, bei maximal 17,4 Zyklen pro Jahr oder 8,7 Zyklen pro Jahr, beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin

In Kombination mit Gemcitabin wird Carboplatin in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in einer Dosis von 382,50 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (2, 3). Pro Zyklus wird somit eine Durchstechflasche à 450 mg verabreicht. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei jährlich maximal 17,4 Zyklen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17,4 Durchstechflaschen à 450 mg. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom beträgt 1.000 mg/m² KOF, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert (2, 4). Die Dosis sollte an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin gegeben werden. Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m² (6) pro Behandlungstag 1.900 mg verabreicht, was einer Durchstechflasche à 2.000 mg entspricht. Bei jährlich 17,4 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen und unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34,8 Durchstechflaschen à 2.000 mg Gemcitabin.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 3.037,06 €	2.865,12 € ^a (1,77 € ^b ; 170,17 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 50 mg: 34,38 €	31,50 € ^a (1,77 € ^b ; 1,11 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 150 mg: 82,79 €	77,62 € ^a (1,77 € ^b ; 3,40 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 450 mg: 227,97 €	215,91 € ^a (1,77 € ^b ; 10,29 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 600 mg: 300,57 €	285,06 € ^a (1,77 € ^b ; 13,74 € ^c)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL® 200 mg: 28,57 €	25,97 € ^a (1,77 € ^b ; 0,83 € ^c)
	GEMCITABIN HEXAL® 1.000 mg: 102,08 €	95,99 € ^a (1,77 € ^b ; 4,32 € ^c)
	GEMCITABIN HEXAL® 2.000 mg: 193,96 €	183,51 € ^a (1,77 € ^b ; 8,68 € ^c)
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für die Therapien ab dem 21.01.2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V gültig vom 01.08.2010 bis 31.12.2022

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt. Es wurden nur Packungen veranschlagt, bei denen der Taxe-VK dem Festbetrag entspricht.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-17) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-18) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4 bzw. 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4
Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	2	34,8
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-19 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1, 3, 4).

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

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1). Für die Herstellung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Packung heranzuziehen (8).

Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig (9).

Carboplatin (CAROPLATIN KABI®)

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3). Für die Herstellung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Packung heranzuziehen (8).

Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten (3). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig (9).

Gemcitabin (GEMCITABIN HEXAL®)

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4). Für die Herstellung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Packung heranzuziehen (8).

Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten

Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (4). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Carboplatin (CARBOPLATIN KABI®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Gemcitabin (GEMCITABIN HEXAL®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (Tabelle 3-20).

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

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (8).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig (9).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	21-Tage-Zyklus: 1.235,40 € 42-Tage-Zyklus: 617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	21-Tage-Zyklus: 129,63 € 42-Tage-Zyklus: 64,82 €
		Pembrolizumab Zusatzkosten gesamt	21-Tage-Zyklus: 1.365,03 € 42-Tage-Zyklus: 682,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Carboplatin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Carboplatin Zusatzkosten gesamt	1.539,03 €

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
Gemcitabin	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	259,26 €
		Gemcitabin Zusatzkosten gesamt	3.078,06 €
CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatinungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	21-Tage-Zyklus: 99.706,18 €	21-Tage-Zyklus: 129,63 €	21-Tage-Zyklus: 1.235,40 €	21-Tage-Zyklus: 101.071,21 €
		42-Tage-Zyklus: 99.706,18 €	42-Tage-Zyklus: 64,82 €	42-Tage-Zyklus: 617,70 €	42-Tage-Zyklus: 100.368,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin (CARBOPLATIN KABI®) + Gemcitabin (GEMCITABIN HEXAL®)	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatinungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	10.142,98 €	388,89 €	4.228,20 €	14.760,07 €
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: (10)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

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

Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 223-380 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 361 brachen 20 % der mit Pembrolizumab behandelten Patienten in der relevanten Zielpopulation die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (11).

Patientenpräferenzen

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

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 3, 4).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 1. Quartal 2021) entnommen (9). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen. Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (8).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung, Wiesbaden) (5). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (6).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.
2. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009;27(33):5634-9.
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar 2020.
4. Hexal AG. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Dezember 2018.

5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 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: 09.12.2020]
6. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.12.2020]
8. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parentale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. März 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf. [Zugriff am: 16.11.2020]
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_MKG_20210101_V1.pdf. [Zugriff am: 22.01.2021]
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. Stand: 15. Januar 2021.
11. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 361: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiet

Urothelkarzinom

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Anforderungen an die Art der Anwendung

PD-L1-Test bei Patienten mit NSCLC, Urothelkarzinom oder HNSCC

Zur Selektion von Patienten mit NSCLC oder zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom für eine Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation) .

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. Der Patientenpass 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-052

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

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 Hodgkin Lymphom (HL) zu ziehen. Die Daten hinsichtlich einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre mit reseziertem Stadium-III-Melanom sowie einem Kolorektalkarzinom (CRC) mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (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 Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS); Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung 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 ULN; > 2,5-fachen Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) über dem ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Zulassungsstudie KEYNOTE-052:

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

Entsprechend der Baselinecharakteristika und der prognostischen Charakteristika der Erkrankung der Studienpopulation von KEYNOTE-052 war ein Teil der Patienten für eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie geeignet; der Nutzen für diese Patienten wird derzeit in einer Vergleichsstudie untersucht. Die Studie schloss darüber hinaus Patienten ein, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet waren. Zu dieser Patientengruppe stehen keine randomisierten Daten zur Verfügung. Außerdem liegen keine Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG Performance Status 3), die als nicht für eine Chemotherapie geeignet gelten, vor. In Ermangelung dieser Daten sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei dieser Population und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden.

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 II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat 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
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und dem Patientenpass:

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

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass 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 3-23: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>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)</p> <p>sowie zu HNSCC (KN040) und</p> <p>in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <p>Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</p> <p>Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</p> <p>Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</p>	<p>2Q 2020</p> <p>4Q 2021</p> <p>4Q 2024</p>
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Eine randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	4Q 2020
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine 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)	3Q 2021
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten	3Q 2021
<p>CRC: Kolorektalkarzinom; HL: Hodgkin-Lymphom; DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCC: Nierenzellkarzinom; RFS: Rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure; R/R: Rezidivierend oder refraktär</p>	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-24 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-24: 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 <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 allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<p>Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom PSUR: Periodic Safety Update Reports</p>		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 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 (siehe auch Abschnitt 4.4)

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-25 beschrieben.

Tabelle 3-25: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

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

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

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 1 nicht anders festgelegt.

Bei Grad-4-hämatologischer-Toxizität ist nur bei Patienten mit klassischem HL die Therapie mit KEYTRUDA® bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zu unterbrechen.

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

Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines

Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis

(einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei

Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

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

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

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

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

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

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und 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 der Infusion

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

- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel 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[®]. 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).

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: 28. Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 22.02.2021]
3. MSD Sharp & Dohme Corp. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®, Version 30.0. 2021.

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 3-26 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 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand März 2021 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.