

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

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

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

Stand: 10.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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.....	11
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.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms	19
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	20
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere für Deutschland, ICD-10 C64	25
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2017, alle Altersklassen	27
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2018 bis 2021 und die kommenden fünf Jahre ..	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2017; Alterseinschränkung: 20- bis $\geq$ 85-Jährige	32
Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2020 und 2021	33
Tabelle 3-9: Anzahl aller Patienten mit Tumoren der Niere	33
Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom	34
Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV im Betrachtungsjahr 2021	36
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium I-III im Jahr 2020, mit Rezidiv	38
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib im Jahr 2021 infrage kommen (Schritte 3a + 3b)	38
Tabelle 3-14: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem bzw. intermediärem/ungünstigem Risikoprofil nach IMDC	40
Tabelle 3-15: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem bzw. intermediärem/ungünstigem Risikoprofil nach IMDC – Details der verschiedenen Szenarien	40
Tabelle 3-16: Anteil der Patienten in der GKV	41
Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation	41
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-23: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-28: Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen für das zu bewertende Arzneimittel und alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Vergleichstherapien	80
Tabelle 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	95
Tabelle 3-30: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	97
Tabelle 3-31: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	99
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	110

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2015-2016	26
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT	Alanin-Aminotransferase
CHO	Chinese Hamster Ovary
CKCis	Canadian Kidney Cancer information system
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CT	Computertomografie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
e. V.	Eingetragener Verein
G1-L1-W1	• G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/ Mädchen 86,4 Jahre • W1: durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H ₂ O	Wasser/Bezeichnung des Wassermoleküls
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)

Abkürzung	Bedeutung
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LDH	Laktat-Dehydrogenase
M	Metastasis (Metastase)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPa s	Millipascalsekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
Motzer/MSKCC-Score	Motzer/Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score
mTOR	Mechanistic/ Mammalian Target of Rapamycin
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nccRCC	Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom)
NMS	Negative margin status (negativer Resektionsrand)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pa O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1

Abkürzung	Bedeutung
PMS	Positive margin status (positiver Resektionsrand)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization (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.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma, RCC) bei Erwachsenen (1). Es wird für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine

Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt/kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
 - oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
 - oder
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

MSD folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im vorliegenden Dossier wird insofern der Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sunitinib geführt und die vom G-BA bestimmte zVT „Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib“ umgesetzt.

Gleichzeitig sieht MSD Sunitinib neben der vom G-BA benannten zVT weiterhin als relevante Therapieoption an und berücksichtigt bei der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier ebenfalls die direkt vergleichende Evidenz von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Neben den vom G-BA benannten Optionen der zVT wird Sunitinib in den nationalen und internationalen Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als geeignete Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen (3-10). Sunitinib hat also nach wie vor einen relevanten therapeutischen Stellenwert in der klinischen Praxis.

Sunitinib wurde als Vergleichstherapie in den meisten klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet und wurde auch seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert (11-13).

Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie KEYNOTE 581/CLEAR stellte Sunitinib die allgemein anerkannte Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar.

Entsprechend ist aus Sicht von MSD zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib somit auch der Vergleich gegenüber Sunitinib nicht außer Acht zu lassen.

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).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 9. Oktober 2020 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-200) zur zVT für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 25. November 2020 festgehalten (2).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
 - oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
 - oder
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Zudem erläutert der G-BA wie folgt:

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 25. November 2020 (2) sowie der Fachinformation zu Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (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. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-200 -

- Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Stand: 25. November 2020.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 2.0). 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 4. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021;79(3):339-42.
 5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20.
 6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 07 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. 2020.
 7. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 26 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. 2020.
 8. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020.
 9. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN.* 2020;18(9):1160–70.
 10. Powles T, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):422-3.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.11.2021]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit

- Axitinib) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.11.2021]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.11.2021]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen Nierenzellkarzinom

Die Kodierung des Nierenkarzinoms gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021 (ICD-10-GM Version 2021) lautet: C64 „Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken“ (1). Sie umfasst alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens. Vom ICD-10-Code C64 erfasst werden Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, Nephroblastome im Kindesalter (Wilms-Tumor) sowie Nierenzellkarzinome (2). Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Nierenzellkarzinome, die knapp 96 % der betrachteten Karzinome ausmachen (3).

Das Nierenzellkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von Zellen der Nierenkanälchen (Tubuli) entsteht (4). Je ein Nierenkanälchen bildet zusammen mit einem Nierenkörperchen (Glomerulus) eine funktionelle Untereinheit der Niere, ein sogenanntes Nephron. Jede Niere besitzt etwa eine Million Nephrone (5).

Ursache/Ätiologie/Pathogenese

Krebs entsteht für gewöhnlich in einem mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie auf epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (6). Den Tumorzellen wird es ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (7). Auch das Immunsystem spielt eine Rolle im Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumoren besitzen z. B. die Fähigkeit, der Überwachung durch das Immunsystem zu entgehen, so auch das Nierenzellkarzinom (8).

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wird durch verschiedene genetisch bedingte und erworbene Faktoren erhöht. Der Anteil an genetisch bedingten Fällen ist dabei relativ gering und wird mit etwa 4 % angegeben (3).

Die mit Abstand häufigste Form des hereditären Nierenzellkarzinoms ist das autosomal-dominant vererbte von Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom, das durch Mutationen im VHL-Gen

hervorgerufen wird. Genträger haben bis zum Alter von 60 Jahren ein durchschnittliches Risiko von > 70 % an einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie zu erkranken. Weitere molekulargenetisch definierte Syndrome, die mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen einhergehen, sind das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinom (9).

Zu den wichtigsten erworbenen Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht und Adipositas sowie Bluthochdruck. Zudem haben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms (9).

Histologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Histopathologisch lässt sich das Nierenzellkarzinom, entsprechend der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation von 2016, in verschiedene Subtypen einteilen (10). Die drei häufigsten Subtypen sind das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Nierenzellkarzinom. Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht mit 80-90 % mit Abstand die größte Gruppe aus. Bei 6-15 % aller Nierenzellkarzinome handelt es sich um den papillären Subtyp. Dieser wird weiter in Typ I und Typ II unterteilt. Der prozentuale Anteil des chromophoben Nierenzellkarzinoms liegt bei 2-5 % (11-13).

Häufigkeit und Prognose des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom stand mit 2,98 % an elfter Stelle aller im Jahr 2016 neu diagnostizierten Tumorerkrankungen in Deutschland (3). Insgesamt erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland im Jahr 2016 14.640 Patienten an einem Nierenkarzinom. Davon entfielen 9.280 Diagnosen auf Männer und 5.360 auf Frauen (3). Das mittlere Erkrankungsalter lag für das Jahr 2016 bei Männern bei 68 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren (3).

Die Neuerkrankungsrate des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 96 % an allen Nierenkarzinomen (3). Somit erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 14.055 Patienten an einem Nierenzellkarzinom. Davon entfielen 8.909 Diagnosen auf Männer und 5.146 auf Frauen. Männer erkrankten fast zweimal häufiger an einem Nierenzellkarzinom als Frauen. Für das Jahr 2020 wird die Anzahl an Neuerkrankungen an einem Nierenzellkarzinom insgesamt auf 14.784 Patienten (ausgehend von 15.400 Patienten mit Nierenkarzinom) geschätzt, hiervon 9.312 Männer und 5.472 Frauen (3).

Das mittlere Erkrankungsalter lag für das Jahr 2016 bei Männern bei 68 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren (3). In den letzten zehn Jahren haben sich bei den Frauen und Männern die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig (3). Insgesamt ist die Erkrankungsrate der Männer beim Nierenkarzinom in etwa doppelt so hoch wie die der Frauen. Bei den Sterberaten ist bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend zu beobachten (3). Einerseits ist dies auf die zunehmend häufigere Anwendung der Sonografie und anderer schnittbildgebender Verfahren zurückzuführen, durch die die Tumoren in früheren Stadien als bisher detektiert werden. Andererseits hat die Einführung zielgerichteter Therapien zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt (14).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (Jahre 2015-2016) der Patienten mit Nierenkarzinom beträgt bei Männern 76 % und bei Frauen 77 %. Die Prognose des Nierenkarzinoms ist damit insgesamt vergleichsweise günstig (3). Dies ist u. a. auf eine frühzeitige Diagnose zurückzuführen (14). So wurden im Zeitraum 1998-2019 neu diagnostizierte Nierenzellkarzinom-Patienten in Deutschland zu 49,5-61,1 % dem Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium I zugeordnet, 6,6-8,3 % dem Stadium II, 14,8-26,5 % dem Stadium III, 14,1-16,9 % dem Stadium IV (3, 15, 16). Eine günstige Prognose besteht für Patienten deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird, jedoch nicht für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung.

Einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) von 8.646 Patienten mit Nierenkarzinom (Diagnosejahrgänge 1998-2019) zufolge liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 98,2 % im UICC-Stadium I, bei 89,0 % im Stadium II, bei 73,2 % im Stadium III und bei nur noch 17,9 % im Stadium IV (15).

Prognostische Faktoren

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

Das Risikoprofil bezieht sich auf die etablierten und weit verbreiteten Prognosemodelle wie den IMDC-Score (17) oder den Motzer/MSKCC-Score (Motzer/Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) (18-20). Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt.

Motzer/MSKCC-Score

Der Motzer/MSKCC-Score ist das am weitesten verbreitete Prognosemodell und findet auch heute noch Verwendung in klinischen Studien (9).

- Karnofsky Performance Status (< 80 %)
- Hämoglobin unterhalb des Normwertes
- Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr
- Laktat-Dehydrogenase (LDH) (> 1,5 über dem Normwert)

Liegt keiner der oben genannten Risikofaktoren vor, wird das Risikoprofil als „günstig“ eingestuft, bei Vorliegen von einem oder zwei Faktoren als „intermediär“ und bei Vorliegen von mehr als zwei Faktoren als „ungünstig“ (18, 20).

IMDC-Score

Das jüngste prognostische Modell wurde vom IMDC entwickelt (17) und basiert auf der Identifikation von sechs unabhängigen Risikofaktoren:

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

Je nachdem wie viele Risikofaktoren für die jeweiligen Patienten zutreffen, werden sie der günstigen (0 Risikofaktoren), intermediären (1-2 Risikofaktoren) oder ungünstigen (≥ 3 Risikofaktoren) Risikogruppe zugeordnet. Bei Patienten mit „metastasiertem“ Nierenzellkarzinom in der Erstlinie wird das mediane Gesamtüberleben auf 43,2 Monate bei günstigem, 22,5 Monate bei intermediärem und 7,8 Monate bei ungünstigem Risikoprofil geschätzt (17).

Klinische Symptome beim Nierenzellkarzinom

Viele Nierenzellkarzinome bleiben über einen längeren Zeitraum asymptomatisch. Bis zu 50 % dieser Tumore werden zufällig mittels Sonografie oder Schnittbildverfahren entdeckt und befinden sich tendenziell eher in den frühen Stadien. Im klinischen Alltag gibt es daher kaum noch Patienten, die mit der klassischen Befundtrias: sichtbares Blut im Urin (Makrohämaturie), Flankenschmerz und tastbare Raumforderung, beim Arzt vorstellig werden (9, 14, 21).

Weitere Symptome des Nierenzellkarzinoms können allgemeine Krankheitszeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und Fieber sein (21, 22). Zudem kann es zu Veränderungen im Blutbild kommen. Bei Männern kann ein Nierenzellkarzinom zu einem Krampfaderbruch am Hoden führen (22).

Durch Metastasen bedingte Symptome treten entsprechend der Lokalisation der Metastasen auf. Lungen- und Knochenmetastasen kommen am häufigsten vor (2, 9).

Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms wird dieses zunächst mittels bildgebender Verfahren bestätigt. Zum lokalen Staging und zur Resektionsplanung wird eine Computertomografie (CT) empfohlen. Bei Verdacht auf Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms in die Nierenvene oder die Vena cava sollte eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden. Die Biopsie einer unklaren Raumforderung der Niere sollte nur erfolgen, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen könnte (9).

Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen beim Nierenzellkarzinom sind Lunge, Knochen, Leber und Gehirn. Bestätigt sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms, ist daher eine Ausbreitungsdiagnostik indiziert. Bei Tumoren ab 3 cm sollte ein CT-Scan des Thorax durchgeführt werden, da in einem solchen Fall die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ansteigt. Bei klinischem Anhalt für Knochenmetastasen wird ein ganzkörperlicher CT- oder MRT-Scan vorrangig vor einer Skelettszintigrafie empfohlen. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen soll ein kontrastmittelverstärkter MRT-Scan des Schädels durchgeführt werden (9).

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

Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

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

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom mittels einer chirurgischen Resektion kurativ behandelt. Der nierenerhaltenden Operation wird hierbei der Vorzug gegenüber der radikalen Nephrektomie gegeben. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhalten in der Regel eine palliative systemische Behandlung. Es kommen, abhängig von der IMDC-Risikogruppe, verschiedene zielgerichtete Therapien zum Einsatz (9).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms wurde in den Jahren 2016 und 2017 aktualisiert und befindet sich nun in der 8. Auflage, die seit Januar 2018 in Kraft ist (23) (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadium IV	T4 Jedes T	Jedes N Jedes N	M0 M1
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (23)			

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T: Tumorgröße und Ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T1a Tumor $\leq 4,0$ cm T1b Tumor $> 4,0$ cm, aber $\leq 7,0$ cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T2a Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm T2b Tumor > 10 cm
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3a Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus, oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem, oder Tumor infiltriert das perirenale und/oder peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3b Tumor breitet sich in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus T3c Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert Gewebe über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
N: Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (23)	

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie.

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

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.

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt stadienabhängig. Über 80 % aller Patienten mit Nierenzellkarzinomen werden in lokal begrenzten Stadien (Stadium I-III) diagnostiziert (3, 16). Diese Patienten werden mittels Nephrektomie kurativ behandelt. Im Vergleich zu Patienten in lokal begrenzten Stadien rücken bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Stadium IV) systemische Therapien in den Vordergrund (9).

Die klassische Chemotherapie ist für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da sie in dieser Indikation nur eine geringe Wirksamkeit aufweist. Gerade das klarzellige Nierenzellkarzinom, das den Großteil der Nierenzellkarzinome ausmacht, gilt gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen und zytostatischen Wirkstoffen als nahezu komplett resistent (9, 24).

In den 1980er-Jahren wurde damit begonnen, das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mittels unspezifischer Immuntherapie zu behandeln (sogenannte Zytokinära). Am häufigsten kamen Interferon alfa und Interleukin 2 zum Einsatz (9). Mit der Zytokinbehandlung wurden lediglich Ansprechraten von 10-20 % und ein 5-Jahres-Überleben von unter 10 % erreicht (14). Auch aufgrund ihrer Toxizität verloren diese unspezifischen Immuntherapeutika mit der Entwicklung alternativer Therapieoptionen zunehmend an Bedeutung.

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien ab dem Jahr 2006 ist die Zytokintherapie nahezu aus dem klinischen Alltag verschwunden (9). Die zielgerichteten Therapeutika führten, durch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zum bisherigen Standard Interferon alfa, zu einer deutlich besseren Prognose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (9, 25).

Die medikamentöse Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren maßgeblich gewandelt. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung.

Zu den von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Erstlinientherapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gehören primär Checkpoint-Inhibitor-basierte Kombinationstherapien. Falls eine solche Therapie in der Erstlinie nicht infrage kommt, stehen die folgenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung: Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)-Signalwegs Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib, Tivozanib,

Cabozantinib und Sunitinib sowie der Mechanistic/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor Temsirolimus (9).

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie unterscheiden zwischen den Risikoprofilen der Patienten. Bei allen Risikogruppen soll die Kombination Pembrolizumab + Axitinib gegeben werden (Empfehlungsgrad A), ebenfalls sollte die Kombination Avelumab + Axitinib zur Anwendung kommen (Empfehlungsgrad B). Für Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko wird die Kombination Pembrolizumab + Axitinib oder die Kombination Ipilimumab + Nivolumab empfohlen. Für Patienten, bei denen in der Erstlinie keine Checkpoint-Inhibitor-basierte Kombinationstherapie durchgeführt werden kann, können in Abhängigkeit des Risikostatus folgende Therapien zum Einsatz kommen: bei niedrigem Risiko: Bevacizumab + Interferon, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib; bei intermediärem Risiko: Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib sowie als individuelle Therapiestrategie: Bevacizumab + Interferon; bei hohem Risiko: Cabozantinib oder Sunitinib sowie als individuelle Therapiestrategie: Pazopanib oder Temsirolimus (9).

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert. Dennoch ist die Prognose vor allem vom zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 98,2 % im UICC-Stadium I über 89,0 % im Stadium II und 73,2 % im Stadium III auf nur noch 17,9 % im Stadium IV ab (15).

Es besteht also weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufhalten und die die Überlebenszeit weiter verlängern. Seit Januar 2019 steht mit Ipilimumab + Nivolumab eine zielgerichtete Immuntherapie für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem und hohem Risiko zur Verfügung (26). Seit August bzw. Oktober 2019 sind die beiden Kombinationstherapien Pembrolizumab + Axitinib bzw. Avelumab + Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig vom Risikoprofil zugelassen (27, 28). Derzeit gelten die Kombinationen Pembrolizumab + Axitinib und Avelumab + Axitinib (mit Einschränkung) unabhängig vom Risikofaktor als neuer Standard in der Erstlinientherapie (2). Seit März 2021 ist die Kombination Cabozantinib + Nivolumab in Europa zugelassen (29).

Durch den Einsatz der Checkpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien hat sich die Überlebensprognose für Patienten mit Nierenzellkarzinom bereits deutlich verbessert. Trotz allem erreicht nur ein geringer Anteil der Patienten eine langfristige komplette Remission und bei vielen Patienten ist die Erkrankung weiterhin progredient. Dementsprechend besteht nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, mit dem Ziel möglichst allen Patienten eine (komplette) Langzeitremission zu ermöglichen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist am 15. November 2021 ein Immun-Checkpoint-Inhibitor in einer weiteren Kombination zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen zugelassen worden.

Lenvatinib und Pembrolizumab haben bereits ihre Wirksamkeit jeweils als Monotherapien zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms gezeigt (30-34). Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit besonders breitem Spektrum und niedrigen Resistenzen (35). Durch die immunmodulierenden Eigenschaften von Lenvatinib wurde erwartet, dass die gemeinsame Gabe mit einem Programmed Cell Death 1 (PD-1)/Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor in der Kombination zu einer erhöhten Wirksamkeit führen könnte. Tatsächlich zeigte die Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib in einer Phase-1b/2-Studie erste positive Ergebnisse bezüglich einer antitumoralen Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom. Diese Ergebnisse führten zur weiteren klinischen Entwicklung dieser Kombinationstherapie anhand einer Phase-III-Studie (KEYNOTE 581/CLEAR) (35).

In der Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 581/CLEAR lag für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bereits zur dritten Interimanalyse eine signifikante Verlängerung für Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber Sunitinib vor (Hazard Ratio [HR] = 0,66; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,49; 0,88]; $p = 0,005$). Unter den bisherigen Immun-Checkpoint-Inhibitor-haltigen Therapien stellt dies die größte Verbesserung des Gesamtüberlebens dar, die in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms erzielt wurde. Zum Zeitpunkt der dritten Interimanalyse besteht kaum eine Verzerrung der Daten durch Folgetherapien, weswegen die hohe Ergebnissicherheit dieses Ergebnisses besonders hervorzuheben ist. Auch das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber Sunitinib statistisch signifikant verlängert (Median: 23,9 vs. 9,2 Monate; HR [95 %-KI]: 0,39 [0,31; 0,49]; $p < 0,001$). Zusätzlich konnte für die Kombination Pembrolizumab mit Lenvatinib die höchste Rate für das komplette Ansprechen (Pembrolizumab + Lenvatinib: 16,06 %; Sunitinib: 4,20 %) aller bisherigen Immun-Checkpoint-Inhibitor-haltigen Therapien gezeigt werden. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate lag für Pembrolizumab + Lenvatinib bei 76,1 % und für Sunitinib bei 52,5 %. Für Patienten mit vollständigem Ansprechen ist damit ein besonders lang anhaltendes Ansprechen unter Pembrolizumab mit Lenvatinib zu erwarten. Ebenfalls konnte eine signifikante Verbesserung der Objektiven Ansprechrate unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib erreicht werden (Risikodifferenz (RD) [95 %-KI]: 34,9 % [28,0, 41,7]; $p < 0,001$). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 25,8 Monate im Interventionsarm und 14,6 Monate im Vergleichsarm. Auch für das objektive Ansprechen stellt dies eine weitere Verbesserung gegenüber den bisherigen Immun-Checkpoint-Inhibitor-haltigen Therapien dar. Daraus ergeben sich besondere Vorteile für Patienten mit hoher Tumorlast bzw. Bulky Disease, deren Erkrankung Schmerzen verursachen kann. Die Vorteile in der Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib zeigten sich wesentlich in den Subgruppen und unterstützen die primären Analysen des Gesamtüberlebens und des objektiven Ansprechens. Zudem zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit der Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib. Das Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ist konsistent zu den Ergebnissen bisheriger klinischer Studien, die Pembrolizumab als Monotherapie untersuchten, sowie dem bekannten Nebenwirkungsspektrum von Lenvatinib (siehe Modul 4 A).

Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine im Vergleich zu Sunitinib wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms darstellt. Aufgrund der überzeugenden Studiendaten wird in den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib bereits zur Erstlinienbehandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen (36-38). Durch diese Empfehlungen ist bereits der aktuelle Stellenwert der Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib in der Therapielandschaft ersichtlich.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie somit eine weitere, gut verträgliche und äußerst wirksame Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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

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

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst, die aus der Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2020 stammen (3). Den umfassendsten Überblick zur Prävalenz und Inzidenz des Nierenkarzinoms bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten

(ZfKD) des RKI (39). Diese Daten werden daher im Folgenden zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen.

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

Inzidenz						
	2015		2016		Prognose für 2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.780	5.720	9.280	5.360	9.700	5.700
Rohe Erkrankungsrate ^a	24,4	13,8	22,8	12,9	23,9	13,6
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	16,8	8,0	15,7	7,5	15,7	7,4
Mittleres Erkrankungsalter ^c	68	72	68	72	-	-
Mortalität						
	2015		2016		2017	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	3.306	2.106	3.280	2.074	3.155	1.985
Rohe Sterberate ^a	8,2	5,1	8,1	5,0	7,7	4,7
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	5,0	2,2	4,9	2,1	4,6	2,0
Mittleres Sterbealter ^c	75	79	75	79	76	80
Prävalenz und Überlebensraten						
	5 Jahre		10 Jahre			
	Männer	Frauen	Männer		Frauen	
Prävalenz	37.900	21.900	66.600		39.900	
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^d	66 (60-71)	69 (64-74)	50 (46-56)		53 (50-57)	
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^d	76 (69-81)	77 (73-82)	69 (63-76)		70 (67-75)	
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
ICD: International Classification of Diseases						
Quelle: (3)						

Beim Auftreten von Tumoren in der Niere zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede (siehe Tabelle 3-3). So erkranken Männer fast zweimal häufiger an Tumoren der Niere als Frauen (siehe Abbildung 1) (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt

bei Männern bei ca. 68 Jahren und bei Frauen bei ca. 72 Jahren (Erfassungsjahr 2016). Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten hingegen sind bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

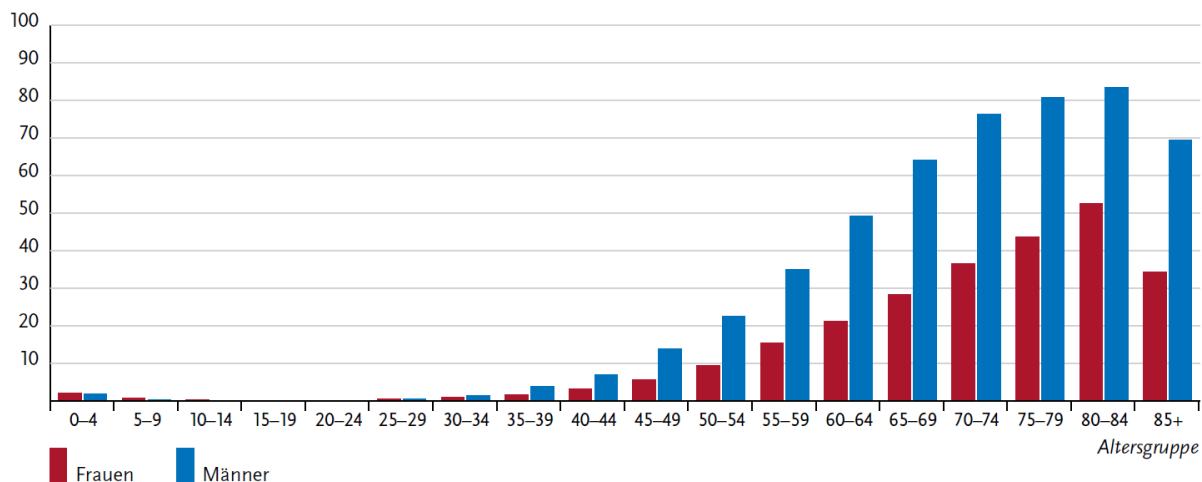


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2015-2016

ICD: International Classification of Diseases

Quelle: (3)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 erkrankten 14.640 Personen an einem Tumor der Niere, wovon etwa zwei Drittel Männer waren (Männer: 9.280; Frauen: 5.360) (siehe Tabelle 3-3).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2016 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland bei den Männern 37.900 und bei den Frauen 21.900 (siehe Tabelle 3-3). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 59.800.

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 geschätzt. Danach werden anhand dieser Annahmen und anhand der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahlen die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2026 berechnet. Als Grundlage für diese Schätzung dienen

die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere der letzten zehn verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2017, alle Altersklassen

Jahr	Geschlecht	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2008	Weiblich	14,1	5.893	49,3	20.599
	Männlich	23,8	9.564	85,0	34.175
2009	Weiblich	14,5	6.051	51,0	21.256
	Männlich	24,4	9.776	87,8	35.209
2010	Weiblich	14,7	6.110	52,7	21.935
	Männlich	24,2	9.702	89,3	35.827
2011	Weiblich	13,8	5.681	53,1	22.112
	Männlich	24,6	9.626	89,6	36.017
2012	Weiblich	14,2	5.837	53,5	22.014
	Männlich	24,9	9.778	91,8	36.156
2013	Weiblich	13,6	5.590	53,1	21.878
	Männlich	24,1	9.505	91,4	36.173
2014	Weiblich	13,4	5.549	52,1	21.541
	Männlich	24,4	9.685	90,9	36.197
2015	Weiblich	13,9	5.775	51,3	21.363
	Männlich	24,5	9.856	90,0	36.459
2016	Weiblich	13,2	5.519	50,7	21.216
	Männlich	23,2	9.411	89,1	36.242
2017	Weiblich	12,3	5.165	49,1	20.577
	Männlich	21,7	8.864	86,8	35.460
a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 85 b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 75 ICD: International Classification of Diseases; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle (39)					

Veränderung der Inzidenz

In den letzten zehn Jahren haben sich bei den Frauen und Männern die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig (39).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2026 wird sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern von einer stabilen Inzidenz ausgegangen (39, 40). Da für die

Jahre 2018-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2026 auf einer Extrapolation der Daten für die Jahre 2008-2017 (siehe Tabelle 3-4). Da die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 (0,672 für Frauen und 0,289 für Männer) führt (40), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Inzidenzentwicklung auszugehen. Als bestmögliche Annäherung an eine möglichst realistische Inzidenzentwicklung wird die vom ZfKD zuletzt verfügbare veröffentlichte geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate aus dem Jahr 2017 herangezogen und als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen.

Diese betragen:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (2017): 12,3/100.000 Personen

Rohe Inzidenzrate für Männer (2017): 21,7/100.000 Personen

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) wird anhand der konstanten rohen Inzidenzrate und der vom statistischen Bundesamt veröffentlichten oder vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet (siehe Tabelle 3-5).

Veränderung der Prävalenz

Bei den 5-Jahres-Prävalenzen wird von gleichbleibenden Raten bei Frauen und Männern ausgegangen (39, 40). Für die Schätzung der Prävalenz in den Jahren 2022-2026 wird, basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2008-2017, auf die Jahre 2022-2026 extrapoliert. Da die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 ($R^2 = 0,028$ für Frauen und $R^2 = 0,078$ für Männer) führt (40), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Prävalenzentwicklung auszugehen. Als bestmögliche Annäherung an eine möglichst realistische Prävalenzentwicklung wird die vom ZfKD zuletzt verfügbare veröffentlichte geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenzrate aus dem Jahr 2017 herangezogen und als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen.

Diese betragen:

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen (2017): 49,1/100.000 Personen

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer (2017): 86,8/100.000 Personen

Die 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) wird anhand der konstanten, rohen 5-Jahres-Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt veröffentlichten oder vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2018 bis 2021 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1), alle Altersklassen	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2018	Weiblich	42.053 ^c	12,3	5.172	49,1	20.648
	Männlich	40.967 ^c	21,7	8.890	86,8	35.559
2019	Weiblich	42.129 ^c	12,3	5.182	49,1	20.685
	Männlich	41.038 ^c	21,7	8.905	86,8	35.621
2020	Weiblich	42.129 ^c	12,3	5.182	49,1	20.685
	Männlich	41.027 ^c	21,7	8.903	86,8	35.611
2021	Weiblich	42.247	12,3	5.196	49,1	20.743
	Männlich	41.211	21,7	8.943	86,8	35.771
2022	Weiblich	42.274	12,3	5.200	49,1	20.757
	Männlich	41.254	21,7	8.952	86,8	35.808
2023	Weiblich	42.281	12,3	5.201	49,1	20.760
	Männlich	41.276	21,7	8.957	86,8	35.828
2024	Weiblich	42.268	12,3	5.199	49,1	20.754
	Männlich	41.277	21,7	8.957	86,8	35.828
2025	Weiblich	42.234	12,3	5.195	49,1	20.737
	Männlich	41.257	21,7	8.953	86,8	35.811
2026	Weiblich	42.178	12,3	5.188	49,1	20.709
	Männlich	41.215	21,7	8.944	86,8	35.775
a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 85 b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0 - ≥ 75 c: Bevölkerungszahl des statistischen Bundesamtes für die Jahre 2018 bis 2020 auf Basis des Zensus 2011; Stand: 18.10.2021 Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz und Prävalenz bei Männern und Frauen stabil bleiben. G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000; ICD: International Classification of Diseases; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: (39, 41, 42)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab + Lenvatinib (Gesamte Zielpopulation)	2.546 - 4.268	2.243 - 3.761
Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	349 - 815	307 - 718
Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	2.037 - 3.722	1.795 - 3.280
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Quelle: (40)		

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

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

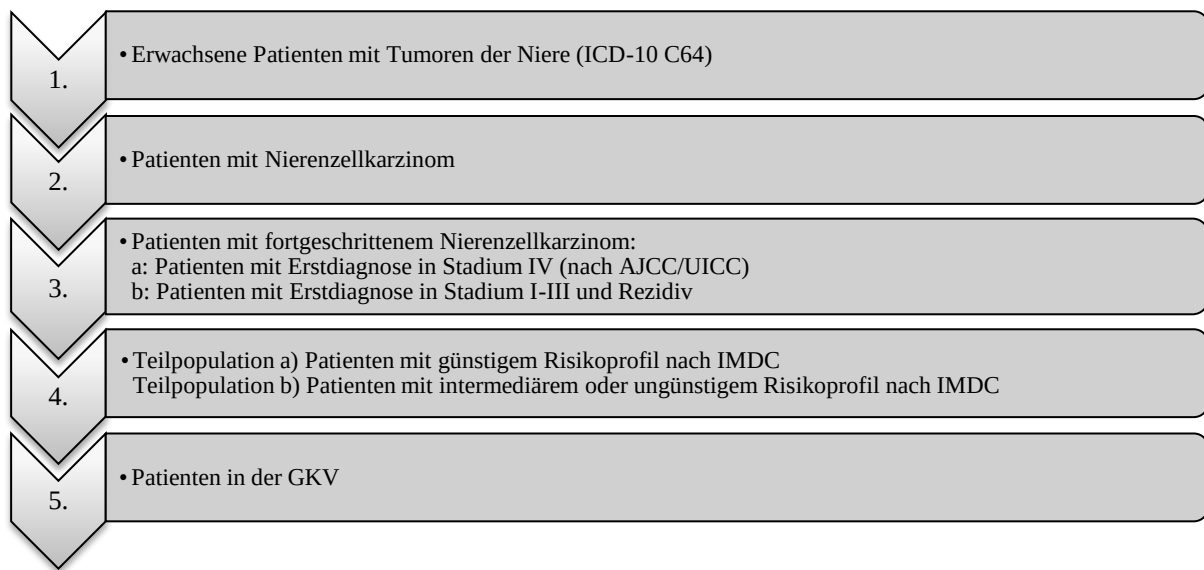


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

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

1. Erwachsene Patienten mit Tumoren der Niere

Pembrolizumab ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Tumoren der Niere, die im Jahr 2021 zu behandeln sind, wird analog zur Hochrechnung der Inzidenzraten (siehe Abschnitt 3.2.3), die prognostizierte Inzidenz auf Basis der Raten für die Erwachsenenpopulation (20 bis ≥ 85 Jahre) für die Jahre 2020 und 2021 herangezogen (siehe Tabelle 3-5) (39-42).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2017; Alterseinschränkung: 20- bis $\geq$ 85-Jährige

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)
2008	Weiblich	17,1	5.835
	Männlich	29,6	9.522
2009	Weiblich	17,5	5.992
	Männlich	30,2	9.720
2010	Weiblich	17,7	6.066
	Männlich	29,9	9.655
2011	Weiblich	16,6	5.630
	Männlich	30,4	9.580
2012	Weiblich	17,0	5.771
	Männlich	30,7	9.728
2013	Weiblich	16,3	5.547
	Männlich	29,7	9.469
2014	Weiblich	16,1	5.500
	Männlich	30,0	9.637
2015	Weiblich	16,7	5.714
	Männlich	30,2	9.804
2016	Weiblich	15,9	5.463
	Männlich	28,6	9.365
2017	Weiblich	14,8	5.109
	Männlich	26,8	8.804
ICD: International Classification of Diseases Quelle: (39, 41, 42)			

Für die Schätzung der Inzidenzraten für die Jahre 2020 und 2021 wird bei Frauen und Männern von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen (39, 40). Da für die Inzidenzprognosen die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 (0,713 für Frauen und 0,357 für Männer) führt (40), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Inzidenzentwicklung auszugehen. Die Inzidenzprognosen für die Jahre 2020 und 2021 basieren auf der vom ZfKD zuletzt verfügbaren veröffentlichten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzrate aus dem Jahr 2017, die als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen wird (siehe Tabelle 3-7).

Diese betragen:

Rohe Inzidenzrate für 20- bis $\geq$ 85-jährige Frauen (2017): 14,8/100.000 Personen

Rohe Inzidenzrate für 20- bis $\geq$ 85-jährige Männer (2017): 26,8/100.000 Personen

Die Inzidenz (Fallzahl) für die Jahre 2020 und 2021 wird anhand der konstanten rohen Inzidenzrate aus dem Jahr 2017 und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl für Erwachsene berechnet (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2020 und 2021

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl der Erwachsenen in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) ^a	Inzidenz (Fallzahl) ^b
2020	Weiblich	35.448 ^b	14,8	5.246
	Männlich	33.963 ^b	26,8	9.102
	Gesamt			14.348
2021	Weiblich	35.529 ^c	14,8	5.258
	Männlich	34.153 ^c	26,8	9.153
	Gesamt			14.411
a: Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz bei Frauen und Männern stabil bleiben. b: Bevölkerungszahl des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020 auf Basis des Zensus 2011; Stand: 18.10.2021 c: Prognostizierte Bevölkerungszahl der Erwachsenen ($\geq$ 18 Jahre) des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 auf Basis der 14. Bevölkerungsvorausberechnung; Variante 10: Bevölkerungsminimum G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000; ICD: International Classification of Diseases Quellen: (39-42)				

Durch diese Berechnungen und unter Berücksichtigung der vom RKI veröffentlichten prognostizierten Inzidenz von 15.400 Patienten (für das Jahr 2020) ergeben sich die in Tabelle 3-9 dargestellten Patientenzahlen mit Tumoren der Niere.

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

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

Jahr	Inzidenz (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	
	2020	2021
Patienten mit Tumoren der Niere	14.348 - 15.400	14.411
Quelle: siehe Tabelle 3-8 und (3)		

2. Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der vom RKI veröffentlichte prozentuale Anteil an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in Deutschland für die Jahre 2015 und 2016 beträgt 96 % (3). Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich die in Tabelle 3-10 dargestellte Anzahl an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom für die Jahre 2020 und 2021.

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Jahr	Anteil an Patienten mit Nierenzellkarzinom (%) (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
2020	96,0 ^a	13.774 - 14.784
2021	96,0 ^a	13.835
a:Quelle: (3)		

Für die Jahre 2020 und 2021 wurden bisher noch keine Daten zum prozentualen Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom veröffentlicht. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Tumorarten innerhalb der Nierentumoren in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert hat.

3. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

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

- Es wird eine Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV (UICC/AJCC) im Betrachtungsjahr 2021 gestellt, d. h. das Tumorwachstum dehnt sich bis in benachbarte Organe aus und/oder Fernmetastasen sowie gegebenenfalls Lymphknotenmetastasen sind vorhanden. Diese Patienten werden im Schritt 3a dargestellt.
- Die Erstdiagnose wurde bereits (im Vorjahr: 2020) in den Stadien I-III gestellt, die Patienten rezidivieren im aktuellen Betrachtungsjahr (2021). Diese Patienten werden im Schritt 3b dargestellt.

3a. Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV

Für den Anteil der Erstdiagnosen in Stadium IV in Deutschland liegen veröffentlichte Zahlen für den Zeitraum 1998 - 2019 vor (3, 15, 16).

Gemäß des Vorgehens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertungen von Avelumab und Nivolumab/Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (43, 44) wird eine deutschlandweite Auswertung von Daten

klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) herangezogen. In dieser wurde die Verteilung der erstmals in den Jahren 2002 bis 2011 diagnostizierten Patienten auf die Stadien nach UICC untersucht. Von 4.807 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61,1 % der Patienten im Stadium I, 6,6 % im Stadium II, 14,8 % im Stadium III, 13,5 % im Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium zugeordnet (16).

Eine weitere Analyse für diese Verteilung wurde vom TRM für den Zeitraum 1998 bis 2019 durchgeführt und ergab ähnliche Werte. Demnach konnten 3,4 % keinem Stadium zugeordnet werden, von den 8.646 Patienten mit Angaben zum Stadium waren 59,3 % im Stadium I, 8,3 % im Stadium II, 18,6 % im Stadium III und 13,8 % im Stadium IV (15).

Jüngste veröffentlichte Zahlen des RKI für den Zeitraum 2015 - 2016 zeigen, dass 15 % der Patientinnen und 18 % der Patienten bei Erstdiagnose ein Nierenkarzinom im Stadium IV aufwiesen; 51 % der Patientinnen bzw. 48 % der Patienten wiesen ein Nierenkarzinom im Stadium I, 8 % bzw. 6 % im Stadium II und 26 % bzw. 27 % im Stadium III auf (3). Unter Berücksichtigung eines Anteils von 37 % Frauen (5.258/14.411) und 64 % Männern (9.153/14.411) unter den prognostizierten Neuerkrankungen für 2021 ergibt sich daraus insgesamt ein Anteil der Patienten im Stadium IV von 16,9 %.

Aufgrund der regional breiteren Datenbasis der Analysen des RKI und des ADT und KoQK werden diese Verteilungen für die weitere Berechnung herangezogen(3, 16). Die publizierten Daten wurden für Nierenkarzinom-Patienten (ICD-10 C64) erhoben. Aufgrund des sehr hohen Anteils an Nierenzellkarzinom-Patienten von 96 % wird jedoch davon ausgegangen, dass die Angaben auch für diese Gruppe gelten. Bei den Patienten, für die kein Krankheitsstadium dokumentiert wurde, wird angenommen, dass diese sich entsprechend der beobachteten Anteile auf die vier Stadien verteilen, sodass diese Patienten nicht weiter berücksichtigt werden. Die Summe der Anteile der Stadien I bis IV wird für die nachfolgende Berechnung entsprechend auf 100 % gesetzt.

Entsprechend der UICC-Stadieneinteilung bei Erstdiagnose ergeben sich Anteilswerte von 14,1 - 16,9 % für Patienten im Stadium IV, deren Erkrankung bereits bei der Erstdiagnose fortgeschrittenen ist. Daraus ergibt sich als Kehrwert der Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I bis III von 83,1 - 85,9 % (siehe Tabelle 3-12).

Die deutschlandweite Auswertung des ADT und KoQK zeigt außerdem, dass in den Jahren 2000 bis 2014 die Anteile primär lokal fortgeschrittener, primär lymphogen metastasierter und primär fernmetastasierter Tumore relativ stabil geblieben sind (45). Entsprechend dieser Annahme ergibt sich für das Jahr 2021 folgende Patientenzahl (Tabelle 3-11):

Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV im Betrachtungsjahr 2021

2021	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV	14,1 - 16,9	1.951 - 2.338
Quellen:(3, 16)		

Die Patientenzahlen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom sind für die Abschätzung der Zielpopulation mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen, bei denen unklar ist, ob sie zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (Stadium IV) ohne Fernmetastasen ist ein kurativer Therapieansatz (z. B. Nephrektomie) (9). Die hier erfassten Zahlen an Patienten mit Stadium IV umfassen also auch einen anzunehmenden geringen Anteil an Patienten, der für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib noch nicht infrage kommt, da dieser zunächst kurativ behandelt werden kann. Dies kann zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen führen. Andererseits gibt es auch einzelne Patienten, die bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. In diesem Fall würde eine systemische Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib infrage kommen. Diese Patienten werden in dieser Herleitung nicht erfasst, was wiederum zu einer geringfügigen Unterschätzung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom führen kann.

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

Ein weiteres Patientenkollektiv, welches in der Betrachtung der Zielpopulation Berücksichtigung findet, sind die Patienten, die im Vorjahr (2020) nach einer Erstdiagnose in den Stadien I-III ein Rezidiv entwickelten und sich somit im Betrachtungsjahr in Stadium IV befinden. Entsprechend der Darstellung in Abschnitt 3a. ergibt sich eine Anteilsspanne der Patienten, die eine Erstdiagnose in den Stadien I-III erhielten von 83,1-85,9 % (3, 16). Entsprechend den Leitlinienempfehlungen sollen alle Patienten in den Stadien I-III eine Nephrektomie erhalten (9).

In einem weiteren Schritt wird nun der Anteil der Patienten berechnet, welcher nach erfolgter Nephrektomie rezidiert. Die aktuellsten Daten, die derzeit zu Rezidivraten nach Nephrektomie bei Patienten in den Stadien I-III vorliegen, stammen aus den Jahren 2016-2019 (46-48). Die Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA)-Datenbank liefert eine Auswertung von 8.873 Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom, bei denen eine Nephrektomie durchgeführt wurde und die innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 53 Monaten keine adjuvante Therapie erhielten. Von diesen 8.873 Patienten trat bei 1.351 Patienten (15,2 %) ein Rezidiv auf (46). Als Rezidiv wurde dabei

das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung, nicht aber das isolierte lokale Wiederauftreten des Tumors eingestuft. Somit stellt der Anteil von 15,2 % der nephrektomierten Patienten diejenigen dar, die aufgrund eines Rezidivs einen Bedarf für eine systemische Therapie entwickeln. Da in die CORONA-Datenbank multizentrische Daten aus sieben verschiedenen Placebo-kontrollierten doppelblinden Studien einfließen, zeigt sich eine gute Annäherung an die tatsächliche Versorgungsrealität.

Die Rezidivrate ist abhängig von der Nachbeobachtungsdauer. Je länger die Nachbeobachtungsdauer anhält, desto höher ist die zu erwartende Rezidivrate. Aus diesem Grund, aufgrund der aktuelleren Zahlen und mit dem Ziel, möglichst nah die Versorgungsrealität abzubilden, werden im Folgenden weitere Veröffentlichungen zu Rezidivraten nach (partieller) Nephrektomie mit unterschiedlich langer Nachbeobachtungsdauer herangezogen.

Eine Auswertung von der Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative zu einer kanadischen Kohorte zeigt Rezidivraten nach partieller Nephrektomie (47). Als Rezidiv wurde dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung gewertet. Es wurden klinische und pathologische Daten von Patienten gesammelt, die sich einer partiellen Nephrektomie unterzogen haben. Der Status der Resektionsränder (Tumor-positiv [Positive margin status, PMS] oder Tumor-negativ [Negative margin status, NMS]) wurde im Rahmen der Operation erhoben. Patienten mit unbekanntem Status der Resektionsränder wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 19 (NMS-Patienten) und 15 Monate (PMS-Patienten). Von 1.103 Patienten wiesen 972 Patienten (88,1 %) ein NMS, 71 Patienten (6,4 %) ein PMS und 60 Patienten (5,4 %) einen unbekannten Status der Resektionsränder auf. Von den 935 NMS-Patienten, die für die Analyse geeignet waren, wiesen 49 Patienten (5,2%) ein Rezidiv auf. Von den 68 PMS-Patienten wiesen 7 Patienten (10,3 %) ein Rezidiv auf. Daraus ergibt sich in dieser Kohorte eine Spanne von 5,2 %-10,3 % der Patienten, die nach 19 und 15 Monaten Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv erlitten.

In einer jüngsten Registerauswertung der amerikanischen Renal Oncology Database (IRB# 00009163) wurden alle Daten für den Zeitraum Januar 2008 bis Juni 2017 einer Kohorte herangezogen, die sich einer Roboter-unterstützten partiellen Nephrektomie unterzogen haben (48). Aus den 432 Patienten, wurden 403 Patienten mit NSM (93,3 %) und 29 Patienten mit PSM (6,7 %) identifiziert. Als Rezidiv wurden dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung und die Neuentwicklung eines Tumors an einer vom Resektionsbett getrennten Stelle der ipsilateralen Niere gewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte betrug 45,1 Monate. Ein Rezidiv wiesen 21 NSM-Patienten und 5 PSM-Patienten auf. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 6,0 % aller Patienten.

Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose im Jahr 2020 in den Stadien I-III wird mit den Faktoren 0,052 (5,2 %, Minimum) und 0,152 (15,2 %, Maximum) multipliziert. Daraus ergeben sich 595 - 1.930 Patienten, die nach der Nephrektomie ein Rezidiv entwickeln.

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium I-III im Jahr 2020, mit Rezidiv

2020	Anteil an Patienten (%) (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III	83,1 - 85,9 ^a	11.447 - 12.699
Davon Patienten mit Rezidiv	5,2 - 15,2 ^b	595 - 1.930
a: Quelle: (3, 16) b: Quellen: (46-48)		

In der folgenden Tabelle 3-13 ist die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b dargestellt. Dies sind diejenigen Patienten, die für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib im Jahr 2021 infrage kommen.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib im Jahr 2021 infrage kommen (Schritte 3a + 3b)

2021	Anzahl der Patienten aus den Schritten 3a und 3b (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Schritt 3a: Patienten mit Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms in Stadium IV	1.951 - 2.338
Schritt 3b: Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III, die ein Rezidiv entwickelten	595 - 1.930
Summe: Schritt 3a + 3b	2.546 - 4.268

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

Für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib kommen grundsätzlich 2.546 - 4.268 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom infrage. Diese verteilen sich auf Teilpopulation a) (günstiges Risikoprofil) und Teilpopulation b) (intermediäres/ungünstiges Risikoprofil).

Für die Unterscheidung der Teilpopulationen a) und b) wird das Risikoprofil nach dem IMDC-Score berücksichtigt. Es wurde in der TKI-Ära entwickelt und basiert auf der Identifikation von sechs unabhängigen prognostischen Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Risikoeinteilung gibt eine Einschätzung zur Prognose des Nierenzellkarzinoms.

Für die Bestimmung der Anteile der Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (0) bzw. intermediären (1-2)/ungünstigen Risikoprofil (≥ 3) nach IMDC wurde eine Auswertung einer deutschen prospektiven Registerstudienkohorte zugrunde gelegt, die von Goebell et al. publiziert wurde (49). Es gingen Daten aus 122 Studienzentren zwischen Dezember 2007 und

Mai 2017 in die Analyse ein. Von den 1.085 eingeschlossenen Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und Beginn einer Erstlinientherapie lagen für 235 Patienten Angaben zum IMDC-Risikoprofil vor. Von diesen Patienten hatten 19,1 % ein günstiges, 57,4 % ein intermediäres und 23,5 % ein ungünstiges Risikoprofil. Für 33 % aller Patienten gab es keine Angaben zum IMDC-Score, weshalb diese Anteile mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind.

Eine weitere relevante Quelle von Schwab et al. wurde im Rahmen der Dossiererstellung für Nivolumab/Cabozantinib im gleichen Anwendungsgebiet identifiziert (50). In dieser wurden die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Marburg berichtet (51). In dieser Analyse wurden 124 Patienten berücksichtigt, deren Nierenzellkarzinom zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg mit einer systemischen Therapie behandelt wurde. Den Ergebnissen zufolge weisen 13,7 % ein günstiges, 63,7 % ein intermediäres und 22,6 % ein ungünstiges Risikoprofil auf (51). Die Ergebnisse dieser monozentrischen Analyse stimmen gut mit den Ergebnissen des RCC-Registers überein, sodass sie trotz der kleineren Stichprobe und der größeren Unsicherheit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext durch das monozentrische Design als valide angesehen werden können. Diese werden in der Herleitung der Zielpopulation zusätzlich mitberücksichtigt.

Unter Berücksichtigung dieser beiden Quellen von Goebell et al. und Schwab et al. beträgt der Anteil der Erstlinienpatienten mit günstigem Risikoprofil 13,7 % - 19,1 % (49, 51). Ein intermediäres Risikoprofil weisen 57,4 % - 63,7 % der Patienten auf und ein ungünstiges Risikoprofil besteht bei 22,6 - 23,5 % der Patienten. Zusammengefasst, nach eigener Berechnung der Summe des Anteils der Risikoprofile intermediär und ungünstig, beträgt die Anteilsspanne für die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil 80,0 - 87,2 % (40). Die sich daraus ergebenden Patientenzahlen sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

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

2021	Anteil an Patienten (%) (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	13,7 - 19,1 ^a	349 - 815
Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2)/ ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	80,0 - 87,2 ^{a,b}	2.037 - 3.722
Gesamte Zielpopulation		2.546 - 4.268
a: Quellen: (49, 51) b: Eigene Berechnung, Summe des Anteils der Risikoprofile intermediär und ungünstig IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

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

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

2021	Anteil an Patienten (%)	Anzahl der Patienten
1 - Gesamte Zielpopulation 2.546 Patienten – Teilpopulation a) Untergrenze		
Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	13,7	349
2 - Gesamte Zielpopulation 4.268 Patienten – Teilpopulation a) Obergrenze		
Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	19,1	815
3 - Gesamte Zielpopulation 2.546 Patienten – Teilpopulation b) Untergrenze		
Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2)/ ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	80,0	2.2.037
4 - Gesamte Zielpopulation 4.268 Patienten – Teilpopulation b) Obergrenze		
Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2)/ ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	87,2	3.722
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

Für Teilpopulation a) ergibt sich somit eine Gesamtspanne von 349 - 815 Patienten aus den Szenarien 1 und 2. Für Teilpopulation b) ergibt sich eine Gesamtspanne von 2.037-3.722 Patienten aus den Szenarien 3 und 4. Diese in Tabelle 3-14 dargestellten Spannen für die Teilpopulationen entstammen somit nie einem einzigen Szenario und können daher nicht zur gesamten Zielpopulation aufaddiert werden.

5. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland waren im Jahr 2020 insgesamt 73,27 Millionen Menschen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (52). Bei einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83,16 Millionen im Jahr 2020 bedeutet dies, dass der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation 88,12 % beträgt (42). Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen wurden demnach die oben ermittelten Patientenzahlen mit dem Faktor 0,8812 multipliziert (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anteil der Patienten in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.155.031
GKV-Versicherte	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte	88,12 %
Quellen: (40, 42, 52) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-17 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Nierentumor und der unter Schritt 2. bis 5. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-6 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n) im Jahr 2021	Anzahl der entsprechenden Patienten (n) im Jahr 2020	Referenz
1.) Patienten mit Nierentumor (ICD-10 C64)	-	14.411	14.348 - 15.400	Siehe Tabelle 3-9 (Quelle: eigene Hochrechnung)
2.) Anteil von 1.) Patienten mit Nierenzellkarzinom	96,00	13.835	13.774 - 14.784	Siehe Tabelle 3-10

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n) im Jahr 2021	Anzahl der entsprechenden Patienten (n) im Jahr 2020	Referenz
3a.) Anteil aus 2.) für 2021 Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV	14,10 - 16,90	1.951 - 2.338	-	Siehe Tabelle 3-11
3b.) Anteil aus 2.) für 2020		-		Siehe Tabelle 3-12
• Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I-III	83,10 - 85,90		11.447 - 12.699	
• davon Patienten mit Rezidiv	5,20 - 15,20		595 - 1.930	
3.) Summe aus 3a.) und 3b.)	-	2.546 - 4.268	-	Siehe Tabelle 3-13
4.) Anteil von 3.)			-	Siehe Tabelle 3-14
a.) Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (IMDC-Score 0)	13,70 - 19,10	349 - 815		
b.) Patienten mit einem intermediärem (IMDC-Score 1-2)/ ungünstigen Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	80,00 - 87,20	2.037 - 3.722		
5.) Anteil von 4.)			-	Siehe Tabelle 3-16
a.) GKV-Patienten in der Teilpopulation a)	88,12	307 - 718		
b.) GKV-Patienten in der Teilpopulation b)	88,12	1.795 - 3.280		
Gesamte Zielpopulation		2.243 - 3.761		
Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen Quelle: (40) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; n: Anzahl der Patienten; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2.243 - 3.761
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (40)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stehen in Form eines indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie der Studie KEYNOTE 581/CLEAR im Vergleich gegenüber Sunitinib zur Verfügung.

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie konnte auf Basis der besten verfügbaren Evidenz aus indirektem und direktem Vergleich in der Gesamtschau ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für beide Teilpopulationen a) und b) festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4 A 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 die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (9) auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der EAU, der ESMO und des NCCN sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen (2, 36-38).

Für die Beschreibung der Häufigkeit und der Prognose des Nierenzellkarzinoms wurden aktuelle Auswertungen von Krebsregistern herangezogen (3, 15, 16).

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (39). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2020 herangezogen (3). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2026 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (41).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus dem öffentlichen deutschen ZfKD (39) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (16, 49, 51). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV aus dem Jahr 2020 herangezogen, sowie die korrespondierenden Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland aus dem Jahr 2020 (42, 52).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf der Tabelle 3-18 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A des vorliegenden Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken (C64). 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-c64-c68.htm>. [Zugriff am: 20.10.2021]
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.10.2021]
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, korrigierte Fassung. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?jsessionid=23D952C9DD0998B2BDF2FF60A0B0B2DA.1_cid298?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.10.2021]
4. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Definition und Häufigkeit. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>. [Zugriff am: 20.10.2021]
5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Anatomie und Funktion. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/anatomie-und-funktion.html>. [Zugriff am: 20.10.2021]
6. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
8. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. Br J Cancer. 2015;112(9):1421-7.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 2.0). 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part A: Renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93-105.
11. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int. 2008;103(11):1496-500.

12. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012;188(2):391-7.
13. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
14. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015;112(37 Suppl "Perspektiven der Urologie"):4-7.
15. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C64: Nierenkarzinom [aktualisiert 27.01.2021]. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
16. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2014. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/5_BOQK_2014/thumbID.php?id=X%2FA%2FqgAD0%2FswXOOZa8MM9QjzOsYGZNKqMVDnmW2SWaVY8TyUCGjSoG0K5pVrwlmkWqNpxVlv36ZuDL6SPMBepAmhapcLPI6naF%2Fs%2BD3CD6Ad4i%2BAWADdpw%3D%3D&sid=5vga88ojd6mr4o82hhgc768a18. [Zugriff am: 20.10.2021]
17. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
18. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-40.
19. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454-63.
20. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
21. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2477-90.
22. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Früherkennung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/frueherkennung.html>. [Zugriff am: 20.10.2021]
23. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Kidney. In: Armin MB (Hrsg.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
24. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27(2):177-86.
25. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, Zagouri F, Dellis A, Djavan B, et al. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: A systematic review and critical evaluation. *Oncologist*. 2017;22(6):667-79.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.

27. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
28. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2021.
29. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.3.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)5865(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "CABOMETYX - Cabozantinib". 2021. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1136.htm>. [Zugriff am: 20.10.2021]
30. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res. 2008;14(17):5459-65.
31. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer. 2008;122(3):664-71.
32. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res. 2014;2014:638747.
33. Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, Wiechno P, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort B. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):5034.
34. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.
35. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 2020;38(11):1154-63.
36. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2021.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer (Version 4.2021). 2021.
38. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2021. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. [Zugriff am: 20.10.2021]
39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, für die Jahre 2008 bis 2017. 2021. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. [Zugriff am: 19.10.2021]
40. MSD SHARP & DOHME GMBH. Patientenzahlen_Pembrolizumab_RCC, Stand: Oktober 2021. 2021.
41. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 10 (G1-L1-W1). Entwicklung der Bevölkerung 2019 bis 2060 nach Einzelalter und Geschlecht, Stand:

- Oktober 2021. 2021. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 18.10.2021]
42. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit, Stand: Oktober 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411*#abreadcrumb. [Zugriff am: 18.10.2021]
 43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 1167. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4650/76f664127b6547842c5ed50254f53592/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-684.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
 44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avelumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 885. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3420/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 45. Hoschke B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: <https://docplayer.org/45858182-Versorgungssituation-beim-nierenzellkarzinom-in-deutschland.html>. [Zugriff am: 20.10.2021]
 46. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):744-50.
 47. Bansal RK, Tanguay S, Finelli A, Rendon R, Moore RB, Breau RH, et al. Positive surgical margins during partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Results from Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6):182-7.
 48. Rothberg MB, Peak TC, Reynolds CR, Hemal AK. Long-term oncologic outcomes of positive surgical margins following robot-assisted partial nephrectomy. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):879-86.
 49. Goebell PJ, Staehler M, Muller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1101-e15.
 50. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nivolumab (OPDIVO®), Modul 3 M Stand: 28.04.2021, Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Cabozantinib. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4648/2021_04_28_Modul3M_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 51. Schwab M, Hofmann R, Heers H, Hegele A. mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. *In Vivo*. 2018;32(6):1617-22.
 52. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 18.10.2021]

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 3-27 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 Tabelle 3-19 bis Tabelle 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 Zyklen	<u>Pembrolizumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
		<u>Lenvatinib:</u> 20 mg einmal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Lenvatinib:</u> 365	<u>Lenvatinib:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 Zyklen	<u>Pembrolizumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
		<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Axitinib:</u> 365	<u>Axitinib:</u> 1
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	<u>Avelumab:</u> 800 mg alle 2 Wochen, intravenös über 60 Minuten	<u>Avelumab:</u> 26,1 Zyklen	<u>Avelumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Axitinib:</u> 365	<u>Axitinib:</u> 1
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	<i>Initiale Behandlung</i>		
		<u>Nivolumab:</u> 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, intravenös über 30 Minuten	<u>Nivolumab:</u> 4 Zyklen	<u>Nivolumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Ipilimumab:</u> 1 mg/kg KG alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Ipilimumab:</u> 4 Zyklen	<u>Ipilimumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<i>Folgebehandlung</i>		
		<u>Nivolumab:</u> 240 mg alle 2 Wochen (3 Wochen nach der letzten Kombinations-therapie-Dosis), intravenös über 30 Minuten	<u>Nivolumab:</u> 20,1 Zyklen	<u>Nivolumab:</u> 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Oder: 480 mg alle 4 Wochen (6 Wochen nach der letzten Kombinations-therapie-Dosis), intravenös über 60 Minuten	Oder: 9,3 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Lenvatinib

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben (1). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 17,4 Behandlungszyklen für Pembrolizumab.

Der Kombinationspartner Lenvatinib (Kisplyx®) wird gemäß Fachinformation in Form von Filmtabletten kontinuierlich oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist, oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (2). Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Pembrolizumab + Axitinib

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben (1). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 17,4 Behandlungszyklen für Pembrolizumab.

Der Kombinationspartner Axitinib (Inlyta®) wird gemäß Fachinformation in Form von Filmtabletten kontinuierlich oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg zweimal täglich. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (3). Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Avelumab + Axitinib

Avelumab (Bavencio®) in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Avelumab 800 mg alle zwei Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht. Die Verabreichung sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (4). Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 26,1 Behandlungszyklen für Avelumab.

Der Kombinationspartner Axitinib (Inlyta®) wird gemäß Fachinformation in Form von Filmtabletten kontinuierlich oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg zweimal täglich. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist, oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (3). Eine präzise maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Nivolumab + Ipilimumab

Nivolumab (OPDIVO®) ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem

Risikoprofil indiziert. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, die alle drei Wochen für die ersten vier Dosen intravenös infundiert wird (initiale Behandlung). Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle zwei Wochen (14-Tage-Zyklus) oder 480 mg alle vier Wochen (28-Tage-Zyklus) intravenös infundiert wird (Folgebehandlung). In der Monotherapiephase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden: Drei Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle zwei Wochen gegeben werden; bzw. sechs Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle vier Wochen gegeben werden. Die Behandlung mit Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht, oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (5). Eine präzise maximale Therapiedauer für die Folgebehandlung mit Nivolumab ist in der Fachinformation nicht angegeben. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Nach initialer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für vier Behandlungszyklen ergeben sich für die Folgebehandlung mit Nivolumab während eines Jahres 20,1 Behandlungszyklen, wenn 240 mg alle zwei Wochen gegeben werden; bzw. 9,3 Behandlungszyklen, wenn 480 mg alle vier Wochen gegeben werden.

Während der initialen Behandlung wird Ipilimumab (YERVOY®) in Kombination mit Nivolumab gemäß Fachinformation alle drei Wochen intravenös infundiert. Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Dauer der Behandlung mit Ipilimumab umfasst insgesamt vier Behandlungszyklen (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 ^d
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 ^d
		<u>Lenvatinib:</u> 20 mg einmal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Lenvatinib:</u> 365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 ^d
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 ^d
		<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Axitinib:</u> 365
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	<u>Avelumab:</u> 800 mg alle 2 Wochen, intravenös über 60 Minuten	<u>Avelumab:</u> 26,1 ^d
		<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich	<u>Axitinib:</u> 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	<i>Initiale Behandlung</i>	
		<u>Nivolumab:</u> 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, intravenös über 30 Minuten	<u>Nivolumab:</u> 4
		<u>Ipilimumab:</u> 1 mg/kg KG alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	<u>Ipilimumab:</u> 4
		<i>Folgebehandlung</i>	
		<u>Nivolumab:</u> 240 mg alle 2 Wochen (3 Wochen nach der letzten Kombinations- therapie-Dosis), intravenös über 30 Minuten	<u>Nivolumab:</u> 20,1 ^d
		Oder: 480 mg alle 4 Wochen (6 Wochen nach der letzten Kombinations- therapie-Dosis), intravenös über 60 Minuten	Oder: 9,3 ^d
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm			

Mit Ausnahme der initialen Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer angegeben. Für die initiale Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab wird eine maximale Behandlungsdauer von vier Zyklen zugrunde gelegt (5, 6). Die Berechnungen aller anderen Therapien beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^d	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		Oder: 42-Tage-Zyklus 8,7 ^d	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Lenvatinib:</u> 365	<u>Lenvatinib:</u> 20 mg; 2 Hartkapseln à 10 mg	<u>Lenvatinib:</u> 365 Tage x 2 Hartkapseln à 10 mg, Gesamtverbrauch = 730 Hartkapseln à 10 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 7.300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^d	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 Durchstech- flaschen à 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480 mg
		Oder: 42-Tage-Zyklus 8,7 ^d	Oder: 400 mg; 4 Durchstech- flaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480 mg
		<u>Axitinib:</u> 365	<u>Axitinib:</u> 10 mg; 2 Filmtabletten à 5 mg	<u>Axitinib:</u> 365 Tage x 2 Filmtabletten à 5 mg, Gesamtverbrauch = 730 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	<u>Avelumab:</u> 26,1 ^d	Avelumab: 800 mg; 4 Durchstechflaschen à 200 mg	Avelumab: 26,1 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 200 mg, Gesamtverbrauch = 104,4 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
		<u>Axitinib:</u> 365	<u>Axitinib:</u> 10 mg; 2 Filmtabletten à 5 mg	<u>Axitinib:</u> 365 Tage x 2 Filmtabletten à 5 mg, Gesamtverbrauch = 730 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	<i>Initiale Behandlung</i>		
		<u>Nivolumab:</u> 4	<u>Nivolumab:</u> 3 mg/kg KG (entspricht 231 mg bei 77 kg durchschnittlichem KG) ^e ; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	<u>Nivolumab:</u> 4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg), Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 960 mg
		<u>Ipilimumab:</u> 4	<u>Ipilimumab:</u> 1 mg/kg KG (entspricht 77 mg bei 77 kg durchschnittlichem KG) ^e ; 2 Durchstechflaschen à 50 mg	<u>Ipilimumab:</u> 4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 8 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 400 mg
		<i>Folgebehandlung</i>		
		<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 20,1 ^d	<u>Nivolumab:</u> 240 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	<u>Nivolumab:</u> 20,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg), Gesamtverbrauch = 40,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 20,1 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.824 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Oder: 28-Tage-Zyklus: 9,3 ^d	480 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg	9,3 Zyklen x (4 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 37,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 18,6 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.464 mg
a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) d: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie e: Für Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus dem amtlichen „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (Durchschnittskörpergewicht: 77 kg) (7). IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-6) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Es handelt sich dabei um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie (365 Behandlungstage).

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Lenvatinib

Die Berechnungsgrundlage des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ist die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) von

200 mg pro Behandlung (1). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Sowohl im 21-Tage-Zyklus mit 17,4 Behandlungstagen pro Jahr als auch im 42-Tage-Zyklus mit 8,7 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 3.480 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten jeweils 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation von Lenvatinib (Kispix[®]) wird eine Dosierung von 20 mg einmal täglich empfohlen. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen (2). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 7.300 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Hartkapseln à 10 mg benötigt.

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Pembrolizumab + Axitinib

Die Berechnungsgrundlage des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ist die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) von 200 mg pro Behandlung (1). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Sowohl im 21-Tage-Zyklus mit 17,4 Behandlungstagen pro Jahr als auch im 42-Tage-Zyklus mit 8,7 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 3.480 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten jeweils 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation von Axitinib (Inlyta[®]) wird eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich empfohlen. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen (3). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

Avelumab + Axitinib

Entsprechend der Fachinformation von Avelumab (Bavencio[®]) wird eine Dosierung von 800 mg pro Behandlung empfohlen (4). Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Bei 26,1 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 20.880 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten jeweils 104,4 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation von Axitinib (Inlyta[®]) wird eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich empfohlen. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen (3). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

Nivolumab + Ipilimumab

Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Nivolumab (OPDIVO®) während der initialen Behandlung in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht (5). Die Berechnungen des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basieren auf statistischen Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht, welches 77,0 kg beträgt (7). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf das durchschnittliche Körpergewicht standardisiert (8).

Die benötigte Menge Nivolumab pro Gabe während der initialen Behandlung berechnet sich wie folgt: $3 \text{ mg/kg Körpergewicht} \times 77 \text{ kg} = 231 \text{ mg}$. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen à 100 mg und einer Durchstechflasche à 40 mg. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Die initiale Behandlung in Kombination mit Ipilimumab beschränkt sich auf 4 Behandlungstage. Dabei ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von insgesamt 960 mg pro Patient. Dabei ist der Verwurf der Infusionslösung mit einkalkuliert. Für die initiale Therapie eines Patienten werden somit acht Durchstechflaschen à 100 mg und vier Durchstechflaschen à 40 mg benötigt.

Im Anschluss an die Kombinationsbehandlung wird Nivolumab als Monotherapie fortgeführt (Folgebehandlung). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung während der Folgebehandlung entweder 240 mg (14-Tage-Zyklus) oder 480 mg (28-Tage-Zyklus) je Gabe. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Bei einer Folgebehandlung mit 240 mg an 20,1 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 4.824 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten im 14-Tage-Zyklus zusätzlich zum Verbrauch während der initialen Behandlung jeweils 40,2 Durchstechflaschen à 100 mg und 20,1 Durchstechflaschen à 40 mg benötigt. Bei einer Folgebehandlung mit 480 mg an 9,3 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 4.464 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten im 28-Tage-Zyklus zusätzlich zum Verbrauch während der initialen Behandlung jeweils 37,2 Durchstechflaschen à 100 mg und 18,6 Durchstechflaschen à 40 mg benötigt.

Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht (YERVOY®) während der initialen Behandlung in Kombination mit Nivolumab (6). Die Berechnungen des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basieren auf statistischen Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht, welches 77,0 kg beträgt (7). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf das durchschnittliche Körpergewicht standardisiert (8).

Die benötigte Menge Ipilimumab pro Gabe berechnet sich wie folgt: $1 \text{ mg/kg Körpergewicht} \times 77 \text{ kg} = 77 \text{ mg}$. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen à 50 mg. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Die initiale Behandlung in Kombination mit Nivolumab beschränkt sich auf 4 Behandlungstage. Dabei ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von insgesamt 400 mg pro Patient. Dabei ist der Verwurf der

Infusionslösung mit einkalkuliert. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit acht Durchstechflaschen à 50 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab + Lenvatinib	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € ^b (1,77 € ^c ; 170,17 € ^d)
	Lenvatinib (Kispplx®) 10 mg 30 Stück: Taxe-VK = 1.496,60€	1.412,58 € ^b (1,77 € ^c ; 82,25 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Pembrolizumab + Axitinib	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,06 €	2.865,12 € ^b (1,77 € ^c ; 170,17 € ^d)
	Axitinib (Inlyta®) 5 mg 56 Stück: Taxe-VK = 3.597,14 €	3.595,37 € ^b (1,77 € ^c)
Avelumab + Axitinib	Avelumab (Bavencio®) 200 mg 1 Stück: Taxe-VK = 834,55 €	787,19 € ^b (1,77 € ^c ; 45,59 € ^d)
	Axitinib (Inlyta®) 5 mg 56 Stück: Taxe-VK = 3.597,14 €	3.595,37 € ^b (1,77 € ^c)
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab (OPDIVO®) 40 mg 1 Stück: Taxe-VK = 544,32 €	513,02 € ^b (1,77 € ^c ; 29,53 € ^d)
	Nivolumab (OPDIVO®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.344,24 €	1.268,66 € ^b (1,77 € ^c ; 73,81 € ^d)
	Ipilimumab (YERVOY®) 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.849,07 €	3.630,76 € ^b (1,77 € ^c ; 216,54 € ^d)
a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 15. Oktober 2021) b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: (9)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung stehen, wird die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe

gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15. Oktober 2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-21) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-22) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Lenvatinib	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 Behandlungstage x (2 x 2.865,12 €) = 99.706,18 €	99.706,18 € + 34.372,78 € = 134.078,96 €
	<u>Lenvatinib:</u> 20 mg einmal am Tag (2 x 10 mg)	<u>Lenvatinib:</u> 365 Behandlungstage x (2 x 47,09 €) = 34.372,78 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Pembrolizumab + Axitinib	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 Behandlungstage x (2 x 2.865,12 €) = 99.706,18 €	99.706,18 € + 46.868,22 € = 146.574,39 € Oder: 99.706,18 € + 46.868,22 € = 146.574,39 €
	Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 Behandlungstage x (4 x 2.865,12 €) = 99.706,18 €	
	<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag (2 x 5 mg)	<u>Axitinib:</u> 365 Behandlungstage x (2 x 64,20 €) = 46.868,22 €	
Avelumab + Axitinib	<u>Avelumab:</u> 800 mg alle 2 Wochen (4 x 200 mg)	<u>Avelumab:</u> 26,1 Behandlungstage x (4 x 787,19 €) = 82.182,64 €	82.182,64 € + 46.868,22 € = 129.050,85 €
	<u>Axitinib:</u> 5 mg zweimal am Tag (2 x 5 mg)	<u>Axitinib:</u> 365 Behandlungstage x (2 x 64,20 €) = 46.868,22 €	
Nivolumab + Ipilimumab	<i>Initiale Behandlung</i>		
	<u>Nivolumab:</u> 3 mg/kg KG alle 3 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 40 mg)	<u>Nivolumab:</u> 4 Behandlungstage x (2 x 1.268,66 € + 1 x 513,02 €) = 12.201,36 €	
	<u>Ipilimumab:</u> 1 mg/kg KG alle 3 Wochen (2 x 50 mg)	<u>Ipilimumab:</u> 4 Behandlungstage x (2 x 3.630,76 €) = 29.046,08 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
	<i>Folgebehandlung</i>		12.201,36 € + 29.046,08 € + 61.311,83 € = 102.559,27 €
	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 240 mg alle 2 Wochen (2 x 100 mg + 1 x 40 mg)	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 20,1 Behandlungstage x (2 x 1.268,66 € + 1 x 513,02 €) = 61.311,83 €	
	Oder: 28-Tage-Zyklus: 480 mg alle 4 Wochen (4 x 100 mg + 2 x 40 mg)	Oder: 28-Tage-Zyklus: 9,3 Behandlungstage x (4 x 1.268,66 € + 2 x 513,02 €) = 56.736,32 €	Oder: 12.201,36 € + 29.046,08 € + 56.736,32 € = 97.983,76 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Behandlungstage und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 134.078,96 € pro Patient im 21-tägigen Zyklus als auch im 42-tägigen Zyklus.

Für die zVT Pembrolizumab + Axitinib fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 146.574,39 € pro Patient im 21-tägigen Zyklus als auch im 42-tägigen Zyklus für die GKV an. Für die zVT Avelumab + Axitinib fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 129.050,85 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Nivolumab + Ipilimumab fallen je nach Behandlungsmodalität jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 97.983,76 € (Minimum) bis 102.559,27 € (Maximum) pro Patient für die GKV an.

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 3-24 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 3-24: 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 + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<i>Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus bzw. 42-Tage-Zyklus)</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 bzw. 8,7
		<i>Lenvatinib</i>		
		keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	<i>Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus bzw. 42-Tage-Zyklus)</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 bzw. 8,7
		<i>Axitinib</i>		
		keine	keine	keine
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	<i>Avelumab</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	26,1
		<i>Axitinib</i>		
		keine	keine	keine

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
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	<i>Initiale Behandlung</i>		
		<i>Nivolumab</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4
		<i>Ipilimumab</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4
		<i>Folgebehandlung</i>		
		<i>Nivolumab (14-Tage-Zyklus)</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	20,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	20,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Nivolumab (28-Tage-Zyklus)		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	9,3
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	9,3
a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-24 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel und auf Basis der Tragenden Gründe früherer G-BA-Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengestellt (10-12). Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede zwischen allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt, regelmäßige Blut- und Urintests), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend den Fachinformationen von Pembrolizumab, Avelumab, Nivolumab und Ipilimumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 4-6).

Weiterhin werden für Pembrolizumab, Nivolumab (initiale Behandlung oder Folgebehandlung, 14-Tage-Zyklus) und Ipilimumab Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer: 02100)

berücksichtigt. Für Avelumab und Nivolumab (Folgebehandlung, 28-Tage-Zyklus) werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101) berücksichtigt.

Vor den ersten vier Infusionen von Avelumab ist laut Fachinformation eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich (4). In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten gemäß den Tragenden Gründen früherer Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zu beziffern sind (11).

Für Lenvatinib und Axitinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Gemäß den Tragenden Gründen der G-BA-Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Axitinib sowie Lenvatinib und den Tragenden Gründen der G-BA-Beschlüsse früherer Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine mit der Anwendung der Arzneimittel unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten zu berücksichtigen (11-14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (15)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-25 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2021) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Juni 2021) entnommen (15, 16).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (16). Daraus ergibt sich ein abrechnungsfähiger Betrag von je 71,00 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig (15). Für eine Infusion mit einer Dauer von 60 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,36 € abrechnungsfähig (15).

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (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 3-26: 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 + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	<i>Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €
		<i>Pembrolizumab (42-Tage-Zyklus)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	64,82 €

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
		Lenvatinib	
		keine	keine
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	682,52 € (Minimum) 1.365,03 € (Maximum)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b}	Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €
		Pembrolizumab (42-Tage-Zyklus)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	64,82 €
		Axitinib	
		keine	keine
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	682,52 € (Minimum) 1.365,03 € (Maximum)
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	Avelumab	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	479,20 €
		Axitinib	
		keine	keine
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.332,30 €

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
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	Initiale Behandlung	
		Nivolumab	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	29,80 €
		Ipilimumab	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	29,80 €
		Folgebehandlung	
		Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.427,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	149,75 €
		Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	660,30 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	170,75 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.458,65 € (Minimum) 2.204,45 € (Maximum)
a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Quelle: (9)			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-24 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr und den in Tabelle 3-25 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: 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 €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab + Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	134.078,96 €	64,82 € - 129,63 €	617,70 € - 1.235,40 €	134.761,47 € - 135.443,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{a,b,c}	146.574,39 €	64,82 € - 129,63 €	617,70 € - 1.235,40 €	147.256,91 € - 147.939,42 €
Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	129.050,85 €	479,20 €	1.853,10 €	131.383,15 €

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 €
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	97.983,76 € - 102.559,27 €	209,35 € - 230,35 €	1.228,30 € - 1.995,10 €	99.442,41 € - 104.763,72 €
a: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) b: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3) GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Quelle: (9)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

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

Mit Pembrolizumab steht, neben den Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab (PD-1-Antikörper) und Avelumab (PD-L1-Antikörper), für das Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ eine zusätzliche Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung (1, 4, 5).

Mit den in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das Jahr 2021 auf 2.243-3.761 Patienten geschätzt. Davon bilden 307-718 Patienten mit einem IMDC-Score 0 die Teilpopulation a) und 1.795-3.280 Patienten mit einem IMDC-Score 1 bis ≥ 3 die Teilpopulation b).

Besonders die Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen der bereits zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die Anwendung von Pembrolizumab, sofern diese nicht ebenfalls kontraindiziert ist. Zugelassen sind die Wirkstoffe Bevacizumab (in Kombination mit Interferon alfa-2a), Aldesleukin, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus, Tivozanib, Cabozantinib, Nivolumab, Ipilimumab, Avelumab. Tabelle 3-28 zeigt eine Übersicht der Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen dieser Arzneimittel.

Tabelle 3-28: Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen für das zu bewertende Arzneimittel und alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Vergleichstherapien

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Pembrolizumab (1)	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80)
Axitinib (3)	- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose 2910 [15 mPa s], Titandioxid [E 171], Lactose-Monohydrat, Triacetin [E 1518], Eisen[III]-oxid [E 172]) - Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden. - Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS – Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. - Schwangerschaft und Stillzeit
Bevacizumab (17)	<u>Therapieeinschränkung</u>: Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (α, α-Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke) - Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper - Schwangerschaft und Stillzeit

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Aldesleukin (18)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Mannitol [E 421], Natriumdodecylsulfat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat) • Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 oder mehr • Patienten, die gleichzeitig einen Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr und metastatischen Befall in mehr als einem Organ und ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Indikationsstellung zur Proleukin-S-Therapie aufweisen • Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter schwerer Herzkrankheit. Bei fraglichen Fällen sollte ein Belastungstest durchgeführt werden. • Patienten mit einer akuten schweren Infektion, die antibiotische Behandlung erfordert • Patienten mit einem Pa O₂ < 60 mmHg in Ruhe • Patienten mit bestehender schwerer organischer Erkrankung • Patienten mit Metastasierung im zentralen Nervensystem (ZNS) oder mit Anfallsleiden, ausgenommen Patienten mit erfolgreich behandelter ZNS-Metastasierung (unauffällige Computertomografie (CT), unauffälliger neurologischer Befund) • Zusätzlich wird empfohlen, folgende Patienten von der Behandlung mit Proleukin S auszuschließen: – Patienten mit Leukozytenwerten < 4.000/mm³, Thrombozytenwerten < 100.000/mm³ oder einem Hämatokrit < 30 % – Patienten mit Serumbilirubin- oder Kreatininwerten außerhalb der Norm – Patienten mit allogenen Organtransplantaten – Patienten, die möglicherweise Kortikosteroide benötigen – Patienten mit bestehender Autoimmunkrankheit.
Pazopanib (19)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Povidon [K30], Carboxymethylstärke-Natrium [Typ A]) • Pazopanib wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert als Gesamt-Bilirubin > 3 × ULN unabhängig vom ALAT [GPT]-Wert) nicht empfohlen. • Schwangerschaft und Stillzeit
Sunitinib (20)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Mannitol [E 421] [Ph. Eur.], Croscarmellose-Natrium Povidon [K-25], Magnesiumstearat [Ph. Eur.], Gelatine, Titandioxid [E 171], Eisen[III]-hydroxid, Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid [E 171]-oxid × H₂O [E 172], Eisen[III]-oxid [E 172], Eisen[II,III]-oxid [E 172]) • Die Anwendung von Sunitinib bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen. • Schwangerschaft und Stillzeit

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Temsirolimus (21)	• <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen. • Überempfindlichkeit gegen Temsirolimus, seine Metabolite (einschließlich Sirolimus), Polysorbat 80 oder einen der sonstigen Bestandteile (Ethanol, all-rac-α-Tocopherol [E 307], Propylenglycol, Citronensäure [E 330], Polysorbat 80 [E 433], Macrogol 400) • Schwangerschaft und Stillzeit
Tivozanib (22)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Mannitol, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid [E 171], Indigocarmin [E 132], Eisen[III]-hydroxid-oxid $\times$ H₂O [E 172], Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Titandioxid [E 171], Tartrazin-Aluminiumsalz [E 102]) • Gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten • Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. • Schwangerschaft und Stillzeit
Cabozantinib (23)	• <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (mikrokristalline Cellulose, Lactose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdispertes Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose 2910, Titandioxid [E 171], Triacetin, Eisen[III]-hydroxid-oxid $\times$ H₂O [E 172]) • Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. • Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden. • Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen. • Schwangerschaft und Stillzeit
Nivolumab (5)	• <u>Therapieeinschränkung:</u> Zur Kombinationsbehandlung mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil • In Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen besteht keine Therapieeinschränkung in der Erstlinie. • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol [E 421], Diethylentriaminpentaessigsäure [Pentetsäure], Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke)

Wirkstoff	Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen gemäß Fachinformation
Ipilimumab (6)	• <u>Therapieeinschränkung:</u> Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Trometamolhydrochlorid [2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol-hydrochlorid], Natriumchlorid, Mannitol [E 421], Pentetsäure [Diethylentriaminpentaessigsäure], Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke)
Avelumab (4)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke)
Lenvatinib (2)	• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Hypromellose [niedrig substituiert], Talkum, Hypromellose, Titandioxid [E 171], Eisen[III]-hydroxid-oxid $\times$ H₂O [E 172], Eisen[III]-oxid [E 172], Schellack, Eisen[II,III]-oxid [E 172], Kaliumhydroxid, Propylenglycol)
ALAT: Alanin-Aminotransferase; CHO: Chinese Hamster Ovary; CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; H ₂ O: Wasser; mm: Millimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mPa s: Millipascalsekunde; Pa O ₂ : Arterieller Sauerstoffpartialdruck; RCC: Renal Cell Carcinoma; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem	

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

Kontraindikationen des zu bewertenden Arzneimittels

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

Gemäß der Fachinformation ist Lenvatinib (Kisplyx®) nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Hypromellose [niedrig substituiert], Talkum, Hypromellose, Titandioxid [E 171], Eisen[III]-hydroxid-oxid $\times$ H₂O [E 172], Eisen[III]-oxid [E 172], Schellack, Eisen[II,III]-oxid [E 172], Kaliumhydroxid, Propylenglycol) kontraindiziert (2).

Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib erhalten können.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder aufgrund von Progression der Krebserkrankung

Bei onkologischen Erkrankungen kann es durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse oder aufgrund einer Progression der Krebserkrankung zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 581/CLEAR brachen 37,2 % der Patienten im Pembrolizumab + Lenvatinib-Arm und 14,4 % der Patienten im Sunitinib-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die (radiologische) Progression der Krebserkrankung führte bei 27,3 % der Patienten im Pembrolizumab + Lenvatinib-Arm gegenüber 48,7 % der Patienten im Sunitinib-Arm zu einem Therapieabbruch. Insgesamt brachen weniger Patienten im Pembrolizumab + Lenvatinib-Arm (59,2 %) die Therapie ab, als im Sunitinib-Arm (76,5 %). Dies könnte dazu führen, dass die Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib häufiger zum Einsatz kommt, als die Behandlung mit Sunitinib.

Patientenpräferenzen

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

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

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

In der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom stehen weitere Therapien (siehe Tabelle 3-28) zur Verfügung. Deshalb wird angenommen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib erhalten werden. Da die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 581/CLEAR in der Gesamtpopulation einen erheblichen Überlebensvorteil (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,88]; $p = 0,005$) von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib bei guter Verträglichkeit zeigen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1 in Modul 4 A), ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib aus klinischen Gesichtspunkten häufig eingesetzt wird. Die Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab, die in dem vorliegenden Dossier auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen veranschlagt wurden, unterschätzen die tatsächlichen Therapiekosten der realen Versorgungssituation, da von einer längeren medianen Gesamttherapiedauer ausgegangen werden kann (24).

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 Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels dienten die Fachinformationen von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Lenvatinib (Kisplyx®) (1, 2). Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT dienten die entsprechenden Fachinformationen von Pembrolizumab, Axitinib, Avelumab, Nivolumab und Ipilimumab (1-6).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen 130 SGB V und 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2021) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Juni 2021) entnommen (15, 16).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem amtlichen „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ des Statistischen Bundesamtes entnommen (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. Eisai GmbH. Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln, Stand: November 2021.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmdabletten. Stand: Juli 2021.
4. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2021.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.10.2021]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
9. MSD SHARP & DOHME GMBH. Kostenberechnungen zum zbAM und zu den zVT, Stand: Oktober 2021. 2021.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 13. 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 20.10.2021]
 16. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. 2021. Verfügbar unter: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf). [Zugriff am: 20.10.2021]

17. Mabxience Research SL. Fachinformation Alymsys® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021.
18. Clinigen Healthcare B.V. Fachinformation PROLEUKIN® S, Stand: April 2020.
19. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten. Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
20. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: Juni 2021.
21. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2020.
22. EUSA Pharma (Netherlands) B.V. Fachinformation Fotivda® 890 Mikrogramm/1.340 Mikrogramm Hartkapseln. Stand: Juni 2021.
23. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
24. European Medicines Agency (EMA). Keytruda (Pembrolizumab). European Assessment Report (EPAR). EMEA/H/C/003820/II/0104. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0104-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2021]

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

Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

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

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. 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 (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zulassungsstudie KEYNOTE-581

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen bis zu 24 Monate in Kombination mit Lenvatinib 20 mg zum Einnehmen einmal/Tag.

Die Behandlung wurde bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem vom Prüfarzt festgestellten und mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt. Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib konnte, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte, bei gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden. Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem Maximum von 24 Monaten durchgeführt, die Behandlung mit Lenvatinib konnte jedoch über 24 Monate hinaus fortgesetzt werden. Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn, danach alle 8 Wochen.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen***Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-581

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Anhang 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, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient den Patientenpass 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 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: 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
2. 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
3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zu HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: - Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) - Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 - Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil	4Q 2021 4Q 2024
4. 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
5. 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

Beschreibung	Fällig am
6. 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
CRC: Kolorektalkarzinom; HL: Hodgkin-Lymphom; DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; IHC: Immunhistochemisch; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RCC: Renal Cell Carcinoma; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

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 3-30 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 3-30: 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)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: 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	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: 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. Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: 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	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-31 beschrieben.

Tabelle 3-31: 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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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
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	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose	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.
	Hyperthyreose Grad ≥ 3	
Hepatitis	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen

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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	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*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
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. * 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 ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-31 nicht anders festgelegt.

KEYTRUDA® in Kombination mit Lenvatinib

Bei Anwendung in Kombination mit Lenvatinib sollte gegebenenfalls die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln unterbrochen werden. Lenvatinib sollte unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgesetzt werden, entsprechend den Anweisungen zur Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab in der SmPC von Lenvatinib. Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.

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.

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf 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. 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, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

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

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

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

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

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation***Abstoßung von soliden Organtransplantaten***

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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® (1). Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®, 2021.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Risk Management Plan - Pembrolizumab, Version 33.0. 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 3-32 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 3-32 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 3-32: 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 November 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 3-32, 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 3-32 bei.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.