

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 C

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR
bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes
Magenkarzinom*

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

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
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.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
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: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung	19
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms	21
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms.....	22
Tabelle 3-4: Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén und WHO	23
Tabelle 3-5: Übersicht Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen ..	29
Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland.....	33
Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland.....	33
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2014-2018.....	35
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	37
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem Magenkarzinom (C16 ohne C16.0) in Deutschland.....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem Magenkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen	43
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten in der GKV	44
Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation.....	45
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-20: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT.....	68
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-25: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	92
Tabelle 3-26: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	95
Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	98
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anatomische Gliederung des Magens.....	16
Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C16)	25
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland für die Jahre 2017-2018	34
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARID1A	AT-reiches interaktives Domänen enthaltendes Protein 1A
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BSC	Best Supportive Care
CDH1	Cadherin 1
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIN	Chromosomal instabil
CRC	Colorectal Cancer (Kolonrektalkarzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ERBB3	Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor-2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GS	Genomisch stabil
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer (hereditäres diffuses Magenkarzinom)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres Kolorektalkarzinom ohne Polyposis)
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
i. v.	Intravenös
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
JAK2	Januskinase 2
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
M	Metastase
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
mg	Milligramm
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MLH1	MutL-Homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur
MSH2	MutS Homolog 2
MSH3	MutS Homolog 3
MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-L	Microsatellite Instability – Low (niedrigfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSS	Microsatellite Instability – Stable (stabile Mikrosatelliten)
MUTYH	MUTYH-assoziierte adenomatöse Polypose
N	Node (Lymphknoten)
NCI	National Cancer Institute
NEC	Neuroendocrine Carcinoma (neuroendokrines Karzinom)
NET	Neuroendokriner Tumor
NGS	Next Generation Sequencing (Hochdurchsatzsequenzierung)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p. o.	Per oral
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PDCD1LG2	Programmed Cell Death 1-Ligand 2
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase)

Abkürzung	Bedeutung
PMS1	PMS1 protein homolog 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2
PSURs	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RHOA	Ras Homolog Family Member A
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RNF43	Ringfingerprotein 43
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TP53	Tumor Suppressor Gene 53 (Tumorsuppressor-Gen 53)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) erweitert (1).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (2, 3). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen, und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (4).

Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den randomisierten kontrollierten Studien KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber den bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (5).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H- oder dMMR-Tumoren wurde keine übergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier und für die Nutzenbewertung selbst mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils

als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Das vorliegende Modul 3 C bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Magenkarzinoms** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-407 (6) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt:

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Behandlungsoptionen Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel und Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien:

- Trifluridin/Tipiracil.

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 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-407) zur zVT für das Teil-Anwendungsgebiet C bei **Magenkarzinom** „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie bei Erwachsenen angezeigt“, statt. Das Ergebnis des

Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 17. Dezember 2021 festgehalten (6).

Folgende zVT wurde vom G-BA für das Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systematischen Therapie

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systematischen Therapien

- Trifluridin/Tipiracil.

Bezüglich der genannten Therapieoptionen unter a) führt der G-BA aus, dass die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel in den aktuellen Leitlinien empfohlen, jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Dementsprechend bestünde eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann (6).

Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend den Vorgaben des G-BA je nach Anzahl der Vortherapien Daten aus der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 sowie der Studie KEYNOTE 061 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen, da keine gesonderten Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen bestehen.

Für Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie liegt ein direkter Vergleich mit der zVT Paclitaxel aus der Studie KEYNOTE 061 vor. Um den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für Patienten nach mindestens zwei vorherigen Therapien zu erbringen, muss basierend auf der Studie KEYNOTE 158 auf naive indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT Trifluridin/Tipiracil zurückgegriffen werden. Aufgrund der in Modul 4 C beschriebenen Details zur Vorgehensweise erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ gegenüber den folgenden Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten zVT:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel für Patienten nach **einer** vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation C1),
- Trifluridin/Tipiracil für Patienten **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation C2).

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 Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-407, der Sekundärliteratur und den Angaben der Food and Drug Administration sowie des CHMP (1-6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
4. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. MEA/H/C/003820/II/0109. Stand: März 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-407. Stand: 17. Dezember 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 des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom umfasst Erkrankungen, die in den proximalen Abschnitten des Magens (subkardial), im mittleren Drittel (Fundus und Korpus) und im distalen Magen (Antrum) liegen (1, 2). Die Kodierung des Magenkarzinoms gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021 (ICD-10-GM Version 2021) lautet: C16 „Bösartige Neubildung des Magens“.

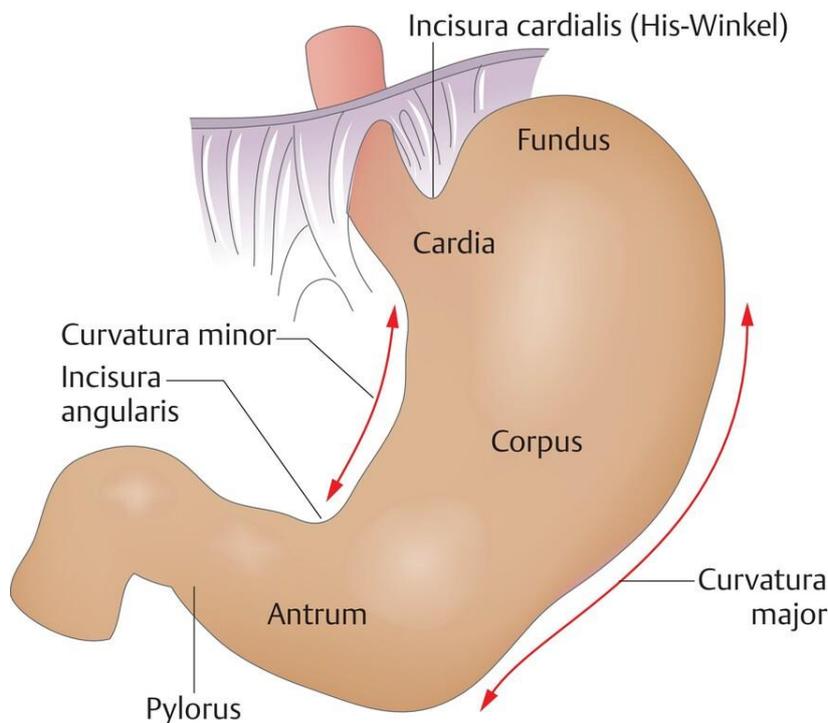


Abbildung 1: Anatomische Gliederung des Magens

Quelle: (3)

Im Jahr 2018 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 14.760 Menschen an einem Magenkarzinom, davon 5.560 Frauen und 9.200 Männer. Mit einem Anteil von jeweils 2,4 % bzw. 3,5 % liegt das Magenkarzinom somit an neunter bzw. zehnter Stelle der Krebsneuerkrankungen von Frauen und Männern im Jahr 2018. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 76 Jahren (Frauen) bzw. 71 Jahren (Männer) (4). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (4). Über alle Altersklassen hinweg erkranken Männer häufiger als Frauen, das Erkrankungsrisiko bei Männern ist etwa 1,5-fach erhöht (4). Ansonsten bestehen keine markanten geschlechts- oder altersspezifischen Besonderheiten.

Seit Jahrzehnten ist in Deutschland ein stetiger Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten zu beobachten. Dieser Trend setzt sich in allen Altersgruppen sowohl bei Frauen als auch bei Männern fort. Am stärksten zurückgegangen sind die Tumoren des Magenausgangs (Antrum und Pylorus). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten über alle Stadien hinweg liegen für Frauen und Männer um 37 % bzw. 34 %. In etwa 40 % der Fälle ist die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV). In Deutschland stellen Adenokarzinome die häufigste histologische Form des Magenkarzinoms dar (5, 6).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Das Magenkarzinom ist biologisch heterogen. Genmutationen (z. B. E-Cadherin) in Magenepithelzellen sind relevante genetische Ursachen für das Magenkarzinom (7). Untersuchungen des Genoms, Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms bilden die Grundlage für die jüngste Unterteilung des Magenkarzinoms basierend auf molekularen Kriterien. Es werden vier Subtypen unterschieden (8-10):

- chromosomal instabil – CIN
- Epstein-Barr-Virus-assoziiert – EBV
- Mikrosatelliten-instabil – MSI
- genomisch stabil – GS

Die Verteilung der jeweiligen Subtypen ist je nach Lokalisation verschieden, und die zugrundeliegenden ätiologischen Faktoren müssen noch genauer differenziert werden (2) (siehe hierzu auch Abschnitt „Diagnose des Magenkarzinoms“).

Etwa 95 % der Magenkarzinome sind Adenokarzinome, die aus dem Drüsengewebe der Magenschleimhaut entstehen (5). Magenkarzinome entwickeln sich in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen. Als allgemein akzeptierte Bestandteile der sequenziellen Entstehung des Magenkarzinoms gelten: *Helicobacter pylori*-Infektion, atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie, intraepitheliale Neoplasie und das Magenadenom (10, 11).

Ein wesentlicher Risikofaktor für eine Erkrankung mit Magenkarzinom ist die bakterielle Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* (2, 4, 12). Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ist besonders an der Entstehung von nicht kardialen Tumoren beteiligt (13). Des Weiteren kann

eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus ebenfalls mit Magenkarzinomen in Verbindung gebracht werden (2, 4, 12).

Weitere Risikofaktoren für eine Erkrankung sind Tabak- und Alkoholkonsum sowie Übergewicht und Bewegungsmangel. Auch der häufige Verzehr von durch Räuchern oder Einsalzen konservierten Lebensmitteln, rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, ein hoher Salzkonsum oder aber eine fettreiche und/oder gemüse- und ballaststoffarme Ernährung steigern das Risiko für eine Erkrankung.

Ferner sind ein niedriger sozioökonomischer Status und vorangegangene Magenoperationen mit einem erhöhten Auftreten von Magenkrebs assoziiert (4, 12). Einen weiteren, relativ seltenen Risikofaktor stellt die perniziöse Anämie dar (2, 4).

Fälle von Magenkrebs in der Familie erhöhen ebenfalls das individuelle Risiko an Magenkrebs zu erkranken (12). Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Magenkarzinom ist das Magenkarzinomrisiko um das 2- bis 3-fache erhöht. Ursache des erhöhten Risikos könnten gemeinsame Umweltbedingungen bzw. Lebensgewohnheiten, eine gemeinsame genetische Veranlagung oder eine Kombination beider Faktoren sein (2).

Einige erbliche Syndrome wie das hereditäre diffuse Magenkarzinom (Hereditary Diffuse Gastric Cancer, HDGC), die familiäre adenomatöse Polypose, das Lynch-Syndrom, das Cowden-Syndrom, die juvenilen Polypose, das Li-Fraumeni-Syndrom, die MUTYH-assoziierte adenomatöse Polypose (MUTYH) und das Peutz-Jeghers-Syndrom erhöhen das Magenkarzinomrisiko (2).

Zur Risikoreduktion eines Magenkarzinoms können regelmäßige körperliche Aktivitäten, Gewichtsreduktion, ein Verzicht auf Tabak- und Alkoholkonsum und eine Umstellung auf eine ballaststoffreiche Ernährung mit großem Obst- und Gemüseanteil beitragen (14). Die Eradikation von *Helicobacter pylori* hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern (2).

Klinische Symptome des Magenkarzinoms

In den Frühstadien treten meist keine charakteristischen Symptome auf und die Erkrankung kann sich ggf. durch unspezifische abdominale Beschwerden (Druck-/Völlegefühl, Abneigung gegen Fleisch) manifestieren. In fortgeschrittenen Stadien treten Schluckbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen sowie Anämie auf (15).

Durch Metastasen bedingte Symptome treten entsprechend der Lokalisation der Metastasen auf. Beim Magenkarzinom kommen Metastasen am häufigsten in der Leber, dem Peritoneum, den Lymphknoten und der Lunge vor (16-18). Symptome aufgrund von Metastasen sind Gelbsucht (Ikterus) und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Darmverschluss, Nierenstau oder Aszites bei einer Peritonealkarzinose oder Husten und Atemnot (Dyspnoe) bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung (19-22). Seltener sind Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasierung (21). Darüber

hinaus können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten. Diese umfassen z. B. Gewichtsabnahme, Leistungsabnahme oder Symptome einer Anämie (Blässe, geringere Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung) (15, 20).

Diagnose des Magenkarzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Magenkarzinoms erfolgt zuerst eine klinische bzw. bildgebende Bestätigung der Verdachtsdiagnose, gefolgt von diagnostischen Verfahren zur Identifizierung der Ausbreitung des Tumors bei bestätigtem Verdacht (siehe Tabelle 3-1). Generell stellt die Endoskopie das Verfahren der Wahl bei der Verdachtsdiagnose dar. Im Rahmen der weiteren Therapieplanung kommen unterschiedliche bildgebende Verfahren zur Identifizierung von Fernmetastasen infrage.

Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Tumorausbreitung

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
Verdachtsdiagnostik	Endoskopie von Ösophagus, Magen und Duodenum (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD) mit Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> – hochauflösende Videoendoskopie; fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung – zur Bestimmung der Lokalisation der Neoplasie – erlaubt die gleichzeitige Entnahme von Biopsien und vermeidet eine Strahlenexposition
Ausbreitungsdiagnostik	Computertomografie Thorax, Abdomen und Becken	<ul style="list-style-type: none"> – zur Abklärung von Fernmetastasen – bei kurativem Therapieansatz mit Kontrastmittel
	Sonografie Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> – zur Detektion von Lebermetastasen – ergänzend zur Computertomografie
	Sonografie Hals	<ul style="list-style-type: none"> – bei Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zur Detektion von Lymphknotenmetastasen – beim Magenkarzinom bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen
	Endosonografie	<ul style="list-style-type: none"> – Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
	PET-CT	– kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren des intestinalen Typs bzw. beim nicht-siegelringzelligen Magenkarzinom bei kurativer Therapieoption in Betracht gezogen werden
	Laparoskopie	– zur Verbesserung der Therapieentscheidungen beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom vor der neoadjuvanten Therapie
CT: Computertomografie; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie Quelle: (2, 10)		

Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Magenkarzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Tabelle 3-2 zeigt die UICC-Stadieneinteilung in Abhängigkeit des T-, N- und M-Status. Tabelle 3-3 zeigt die Kriterien der T-, N- und M-Klassifikation.

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (2, 23)			

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
T4a	Tumor perforiert Serosa
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
N-Klassifikation	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen ^d
<p>a: Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum.</p> <p>b: Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.</p> <p>c: Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszeralen Peritoneums – wird als T3 klassifiziert.</p> <p>d: Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen (Aussaat) und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind.</p> <p>M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor</p> <p>Quelle: (2, 23)</p>	

Klassifikation des Magenkarzinoms

Histologisch besteht beim Magenkarzinom eine starke Heterogenität, häufig existieren in einem Tumor mehrere unterschiedliche histologische Elemente. Die histologische Einteilung des Magenkarzinoms sollte nach den Laurén-Kriterien sowie nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2019 erfolgen (2).

Tabelle 3-4: Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén und WHO

Laurén	WHO
<ul style="list-style-type: none"> • Intestinaler Typ • Diffuser Typ • Unbestimmbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulär • Papillär • Muzinös • Gering kohäsiv (inkl. Siegelringzellkarzinom)
WHO: Weltgesundheitsorganisation	
Quellen: (2, 10)	

Bei der Klassifikation nach Laurén wird zwischen dem intestinalen, dem diffusen sowie dem unbestimmbaren Subtyp unterschieden. Die relativen Häufigkeiten liegen bei etwa 54 % für den intestinalen, 32 % für den diffusen und 15 % für den unbestimmbaren Subtyp. Der intestinale Subtyp ist häufig bei Männern und Menschen älteren Lebensalters anzutreffen. Es wird vermutet, dass der intestinale Subtyp mit chronisch atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie sowie *Helicobacter pylori*-Infektion assoziiert ist. Er tritt häufiger im distalen Teil des Magens auf, und ihm gehen oft lang bestehende präkanzeröse Läsionen voraus. Der diffuse Subtyp hingegen geht von der normalen Magenschleimhaut aus und ist bei Frauen und jungen Patienten vorherrschend (9, 10, 24).

Die WHO-Klassifikation differenziert zwischen dem tubulären, papillären, muzinösen und gering kohäsiven Subtyp (inkl. Siegelringzellkarzinom). Die Klassifizierung basiert auf dem dominierenden histologischen Muster des Karzinoms, das oft mit weniger dominanten Elementen anderer histologischer Muster zusammen vorkommt (10, 24). Das papilläre Adenokarzinom tritt häufig beim frühen Magenkarzinom auf und ist meist proximal lokalisiert. Es betrifft in der Regel ältere Menschen und ist häufig mit Lebermetastasen und einer höheren Rate an Lymphknotenbefall verbunden (24).

Eine Studie des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA)-Konsortiums schlug 2014 eine neue Klassifikation des Magenkarzinoms anhand molekularer Charakteristika vor, die auf Untersuchungen des Genoms, Transkriptom, Epigenoms und Proteoms basieren. Es werden vier molekulare Subtypen unterschieden (9):

- chromosomal instabil – CIN
- Epstein-Barr-Virus-assoziiert – EBV
- Mikrosatelliten-instabil – MSI
- genomisch stabil – GS

CIN-Tumoren gehören histologisch hauptsächlich dem intestinalen Subtyp an und treten am häufigsten im Bereich der Kardia und des gastroösophagealen Übergangs auf. Chromosomale Deletionen sowie Mutationen im TP53-Gen sind bei diesen Tumoren häufig. CIN-Tumoren weisen eine Amplifikation der Gene auf, die für EGFR, ERBB2, ERBB3, FGFR2 und das

MET-Proto-Onkogen kodieren. Veränderungen dieser Gene wurden besonders bei fortgeschrittenem/metastasiertem Magenkarzinom beobachtet (9).

In EBV-positiven Tumoren wurde eine hohe Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Hypermethylierung nachgewiesen, insbesondere des Promotors des Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitors 2A (CDKN2A). Etwa 80 % der EBV-positiven Tumoren enthalten Mutationen in Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase (PIK3CA) und eine Amplifikation von Januskinase 2 (JAK2), des CD274-Moleküls und des Programmed Cell Death 1-Ligand 2 (PDCD1LG2), die jeweils für die Tyrosinkinase-Rezeptoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und PD-L2 kodieren (9).

MSI-Tumoren sind durch genomische Instabilität aufgrund von Methylierung von DNA-Mismatch-Reparatur-Genen und durch eine hohe Inzidenz von Mutationen in den Genen PIK3CA, ERBB3, RNF43, Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN), TP53, KRAS und ARID1A gekennzeichnet (9). Tumoren mit einer MSI-H sind beim Magenkarzinom häufiger bei frühen Stadien anzutreffen und treten vermehrt bei Frauen sowie älteren Personen auf. Des Weiteren sind diese Tumoren mit einer intestinalen Histologie und einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert (9, 25, 26). Für weitere Details siehe auch den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker“).

GS-Tumoren sind hauptsächlich diffus und werden bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Die Tumoren zeichnen sich durch eine geringe Mutationslast aus, die häufigsten Mutationen sind in den Genen ARID1A, Ras Homolog Family Member A (RHOA) und Cadherin 1 (CDH1) zu finden. Der Verlust von CDH1 tritt auch häufig beim hereditären diffusen Magenkarzinom auf. GS-Tumoren zeigen eine hohe Expression von Molekülen, die an der Zelladhäsion und an mit der Angiogenese verbundenen Signalwegen beteiligt sind. Diese Veränderungen könnten zur fehlenden Zellkohäsion, zum dispersen Wachstum und zur Resistenz gegen den programmierten Zelltod beitragen (9).

Die Verteilung der jeweiligen Subtypen ist je nach Lokalisation verschieden, und die zugrundeliegenden ätiologischen Faktoren müssen noch genauer differenziert werden (2). Die Klassifikation nach molekularen Subtypen hat derzeit noch begrenzte Auswirkungen auf die Auswahl der Behandlung (10).

Krankheitsverlauf und Prognose des Magenkarzinoms

Das Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die Prognose dar und beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung (10). Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im resektablen Stadium erkannt werden, mit schlechteren Prognosen assoziiert (2, 10). Abbildung 2 veranschaulicht dies anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So besitzen Patienten mit einem metastasierenden Magenkarzinom (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von im Schnitt 5 %, die ungünstigste Prognose (4).

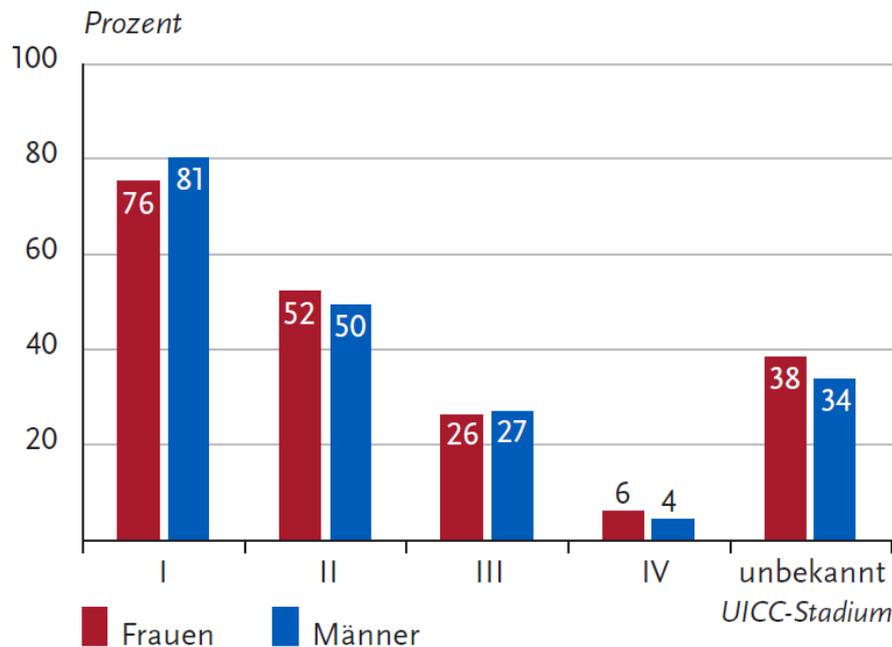


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C16)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (4)

Neben dem UICC-Stadium des Tumors haben noch die Histologie, der Allgemeinzustand und Komorbiditäten einen Einfluss auf die Prognose der Patienten (10). Zur Therapieentscheidung beim metastasierten Magenkarzinom stellt der Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status einen positiven prädiktiven Faktor für die Therapie mit Trastuzumab dar (2).

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten in den Stadien I-III werden mit kurativer Intention behandelt. Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens mit Kategorie cT2 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden, bei Tumoren der Kategorie cT3 und cT4 soll sie durchgeführt werden (2). Wurde eine präoperative Chemotherapie durchgeführt, wird nach der Operation in Abhängigkeit von Regressionsgrad, klinischem Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand des Patienten über eine postoperative Chemotherapie entschieden (2).

Die Behandlung in Stadium IV erfolgt in den meisten Fällen nicht mehr kurativ (2, 10). Hier rücken systemische Chemotherapien in den Vordergrund, die ggf. um die Verabreichung zielgerichteter Therapien sowie durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt werden (2, 10). Ein möglichst rascher Beginn der Chemotherapie nach Diagnosestellung ist wesentlich, da das mediane Überleben von Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom ohne Therapie kurz ist und die Progression meist mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes einhergeht (2).

Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker tumorübergreifend und bei Magenkarzinomen

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass Defekte in einem DNA-Reparaturmechanismus, dem sogenannten Mismatch-Reparatur (MMR)-System, zum Ausbleiben des Behebens fehlerhafter DNA und damit zu genetischer Instabilität führen können (27). Das MMR-System basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Genen und deren Proteinprodukten. MMR-Proteine in eukaryotischen Zellen bestehen aus drei MutS-Homologen (MSH2, MSH3 und MSH6) und drei MutL-Homologen (MLH1, PMS1 und PMS2), wobei MSH6, MSH2, MLH1 und PMS2 die entscheidenden Aufgaben zukommen (28). Kommt es aufgrund von Mutationen in diesen Genen zum Ausfall des Reparatursystems, spricht man von einer dMMR (29).

Die dMMR kann sowohl im Rahmen von Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer [HNPCC] bzw. Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing (methylierungsbedingter Funktionsausfall) entstehen. Die Folge ist die Anhäufung von Mutationen aufgrund von Replikationsfehlern, die mit genetischer Instabilität der Zellen einhergehen kann (28, 30).

DNA-Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Mutationen, die durch die dMMR bedingt sind. Bei DNA-Mikrosatelliten handelt es sich um einfach-repetitive DNA-Sequenzen, bestehend aus ein bis sechs Nukleotiden. Diese werden 10- bis 100-fach wiederholt, vor allem in kurzen Mono- und Dinukleotidabfolgen (28, 31, 32). Kommt es durch die dMMR zur Entstehung von Insertions- oder Deletionsmutationen innerhalb der DNA-Sequenz von Mikrosatelliten, spricht man von einer MSI. Der Funktionsverlust bereits eines der MMR-Proteine führt zu einer MSI. Solch eine MSI kann die Zellen zur weiteren Entartung prädisponieren. Je nach Anzahl der längenveränderten Mikrosatellitenloci wird zwischen einer hochfrequenten MSI (MSI-H), einer niederfrequenten MSI (Microsatellite Instability - Low, MSI-L) oder stabilen Mikrosatelliten (Microsatellite Stable, MSS) unterschieden (27, 28, 33, 34).

Längenveränderte, instabile Mikrosatelliten, die sich in proteinkodierenden DNA-Regionen befinden, führen bei der Proteinbiosynthese zu Verschiebungen des Leserasters (Frameshift). Infolgedessen werden „veränderte“ Proteine (sogenannte Neoantigene) produziert. Die MSI-H bedingt eine erhöhte Immunogenität des Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Last an Neoepitopen, ein hohes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen (z. B. Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4], Programmed Cell Death 1 [PD-1]/ PD-L1) (35-41).

Das Phänomen MSI-H/dMMR begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg und ist ein sehr wichtiger Biomarker für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierte erbliche Krebsdisposition (42).

MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren

Durch die Studien KEYNOTE 59, KEYNOTE 061 und KEYNOTE 062 konnte die MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker beim Magenkarzinom für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt werden. In den Studien konnte der klinische Nutzen von Pembrolizumab, besonders bei Patienten, deren Tumoren MSI-H waren, unabhängig von der Therapielinie, nachgewiesen werden (43). Daneben zeigen auch andere Studien ein Ansprechen von Magenkarzinom-Patienten mit MSI-H auf eine Anti-PD-L1 Therapie (44, 45).

Insgesamt sprechen die Erkenntnisse der dargestellten Studien und der Studie KEYNOTE 158 dafür, dass MSI-H beim nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom ein prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine anti-PD-1/PD-L1-Therapie ist.

Testung auf dMMR und MSI-H

In Deutschland werden derzeit drei unterschiedliche Testmethoden zum Nachweis einer MSI-H eingesetzt: Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) und Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (28). Als Mittel der Wahl gilt der indirekte Nachweis mittels IHC. Eine direkte MSI-Analyse mittels PCR wird durchgeführt, wenn der IHC-Befund nicht eindeutig sein sollte. Bei einer Diskordanz zwischen IHC und PCR kann eine NGS herangezogen werden (28, 46). Grundsätzlich weisen die IHC- und die PCR-Analyse/-Ergebnisse eine sehr hohe Konkordanz auf (ca. 98 % beim Kolorektalkarzinom, ca. 96 % beim Magenkarzinom und ca. 94 % beim Endometriumkarzinom). Bisherige Ergebnisse sprechen auch bei extrakolischen Tumoren für ein primäres Screening mittels IHC. Entsprechende Empfehlungen seitens der deutschen Pathologie liegen bereits für das Kolorektalkarzinom sowie das Endometriumkarzinom vor. Empfehlungen für die weiteren von der Zulassung abgedeckten Indikationen sind derzeit in Vorbereitung (28, 47-49).

Bei der IHC handelt es sich um eine indirekte Testmethode zum Nachweis der dMMR mit sehr hoher Spezifität (95 %) und Sensitivität (100 %). Als Surrogat einer MSI-H wird der zugrundeliegende Funktionsverlust in einem der wesentlichen MMR-Proteine (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) in den Tumorzellkernen nachgewiesen. In einem ersten Untersuchungsschritt wird die Expression eines 2er-IHC-Markerpanel (bevorzugt PMS2 und MSH6) untersucht. Im Fall eines Expressionsverlusts wird auf MSH2 bzw. MLH1 getestet, die jeweils mit MSH6 bzw. PMS2 Heterodimere bilden (28).

Mithilfe der PCR kann eine MSI direkt anhand geeigneter Mikrosatellitenmarker (Gen-Loci) über Längenveränderungen nachgewiesen werden. Der Mikrosatellitenstatus des Tumors wird bestimmt, indem die Länge von Wiederholungen an Mikrosatellitenloci im Tumor gegenüber Keimbahn-DNA im gesunden Gewebe (z. B. Mukosa) des Patienten verglichen wird. Aktuell stellen das validierte und standardisierte National Cancer Institute (NCI)-Bethesda-Panel (bestehend aus den Mikrosatellitenmarkern BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 und D17S250 als Referenzpanel) und ein weiteres MSI-System (das BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 und MONO-27 als MSI-Marker sowie Penta-C und Penta-D als Marker zur Probenunterscheidung

enthält) die am häufigsten verwendeten Systeme dar. Der Schwellenwert für eine MSI-H liegt bei zwei instabilen Markern, für eine MSI-L bei einem instabilen Marker. Bei jeglichem Fehlen einer Instabilität wird der Tumor als MSS klassifiziert. Im Falle eines MSI-L-Befundes können zur vollständigen Absicherung noch zusätzliche Marker als alternative Loci unter Verwendung derselben Schwellenwerte untersucht werden (28, 31).

In Deutschland sind derzeit gut 70 pathologische Zentren für die IHC-Testung und gut 40 Zentren für die PCR-Testung durch die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH zertifiziert. Diese sind unter <http://www.quip.eu> öffentlich einsehbar. Die Ergebnisse eines weiteren Ringversuchs zur Testung auf Mikrosatelliteninstabilität (IHC und PCR) im Kolorektal- und Endometriumkarzinom werden derzeit ausgewertet. Entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen für die weiteren von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckten Tumoren sind derzeit in Planung.

Als weitere direkte MSI-Analyse steht zudem die Testung mittels NGS zur Verfügung. Diese wird bislang jedoch nur in spezialisierten Zentren angewendet und ist noch nicht in gleichem Maße standardisiert und qualitätsgesichert durchführbar wie die IHC und PCR (28). Die Zahl der untersuchten Mikrosatellitenloci reicht von wenigen einzelnen Markern bis zu mehreren Tausend. Die Detektion instabiler Mikrosatellitenloci beruht auf der Quantifizierung der als unterschiedlich lang detektierten (sequenzierten) Wiederholungssequenzen („Repeats“) und einer statistischen Auswertung, meist im Vergleich mit einer Normalkontrolle, die entweder experimentell mitgeführt oder als bestehender Datensatz eingesetzt wird (28).

Vor allem seit den jüngsten Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR-Tumoren ist die Bedeutung für die Testung auf MSI-H/dMMR in der Routinediagnostik in Deutschland erheblich gewachsen (48). Aufgrund der Unterschiede in der medizinischen Versorgung, dem Zugang zu neuen Arzneimitteln und der Erstattung von Arzneimitteln und der damit verbundenen Diagnostik ist davon auszugehen, dass die in Deutschland bereits etablierten Strukturen zur Routinediagnostik eine Vorreiterrolle weltweit einnehmen. Allgemein sind publizierte Daten zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR aus verschiedenen Ländern und mittels verschiedener Methoden erhoben schwer untereinander zu vergleichen.

Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Tumoren

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (50-52).

Bis zu den jüngsten Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR-Tumoren wurden Patienten mit Standardbehandlungen – meist Chemotherapien – behandelt und bis zu diesem Zeitpunkt kaum in der Routinediagnostik auf MSI-H/dMMR getestet. Deshalb sind die Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis sehr begrenzt.

In Tabelle 3-5 sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus vier Studien aus dem Real-World Setting bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen zusammengefasst, die spezifische und tumorübergreifende Ergebnisse verschiedener Tumorentitäten der vorliegenden Teil-Anwendungsgebiete zum Gesamtüberleben berichtet haben. Pembrolizumab ist mittlerweile in nahezu 40 Ländern inklusive der Schweiz und den USA für solide Tumoren mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen. Daher umfasst die Übersicht in Tabelle 3-5 sowohl Studien, in denen verschiedene Therapieregime im Rahmen der jeweiligen Standardbehandlung gegeben wurden, als auch Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Tabelle 3-5: Übersicht Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen	Therapie^a	Gesamtüberleben im Median
Roset et. al (53)	Retrospektiv	10	Standardbehandlung	Ab der Zweitlinienbehandlung (Auswertung, wenn die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in den Folgelinien zensiert wird): 10,0 Monate (95 %-KI: 5,1; not determined)
Snow et. al (54)	Auswertung aus der Flatiron Datenbank (USA)	129 insgesamt (36 Kolorektalkarzinom, 39 Endometriumkarzinom, 54 andere Karzinome)	Pembrolizumab ^b	Alle Patienten: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 62,7 % (95 %-KI: 53,3; 73,7); Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 71,8 % (95 %-KI: 55,0; 93,7); Patienten mit Endometriumkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 58,4 % (95 %-KI: 42,9; 79,5); Patienten mit anderen Karzinomen: Median 17,3 Monate (95 %-KI: 9,9; not reached), Rate zu Monat 12: 60,3 % (95 %-KI: 46,7; 78,0)
Pietrantonio et al. (55)	Retrospektiv, multizentrisch	27 insgesamt (18 Kolorektalkarzinom, 5 Magenkarzinom, 1 biliäres Karzinom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Dünndarmkarzinom, 1 Endometriumkarzinom)	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Median nicht berichtet, OS-Rate zu Monat 18 ausgewertet für alle Patienten: 50,8 % (95 %-KI: 32,7; 78,8)

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen	Therapie ^a	Gesamtüberleben im Median
Lago et al. (56)	Retrospektiv, multizentrisch	41 insgesamt (25 Kolorektalkarzinom; 2 Dünndarmkarzinom, 15 andere Karzinome)	Anti-PD-1/PD-L1-basierte Therapie	Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht; Patienten mit anderen Karzinomen: 20,2 Monate (95 %-KI 8,6; 31,8)

a: Die Studien waren nicht-interventionell und die Selektion der Patienten erfolgte anhand ihrer Diagnose und des MSI-H/dMMR-Status. Standardbehandlungen können systemische antineoplastische Therapien in Kombination mit zielgerichteten Therapien sein.
b: Pembrolizumab ist seit 2017 in den USA tumorübergreifend für solide Tumoren mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Zielpopulation

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Behandlung von fünf Teil-Anwendungsgebieten bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (50-52). Im Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ ist eine MSI-H in ca. 8,1-11,8 % (50-52) der Fälle – stadiumübergreifend – nachweisbar. Bei verschiedenen Krebsentitäten allerdings ist der Anteil an Patienten mit MSI-H in fortgeschrittenen Stadien geringer (57, 58). Beim metastasierenden Magenkarzinom liegt der Anteil an Patienten mit MSI-H bei nur 3,8-4,8 % (51, 52). Siehe dazu auch Abschnitt 3.2.4 bzw. Tabelle 3-12.

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Teil-Anwendungsgebiet C umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Magenkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (59). Somit besteht für diese Patienten keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt (60).

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 umfangreiche Sequenzierung des Genoms verschiedener Tumorentitäten hat in den vergangenen Jahren die Identifikation neuartiger Biomarker mit potenziell klinischem und therapeutischem Nutzen ermöglicht, so z. B. die MSI-H bzw. dMMR (61), die sich in bestimmten Indikationen als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt haben. Aus diesem Grund ziehen die behandelnden Onkologen eine Testung auf MSI-H bzw. dMMR zum Diagnosezeitpunkt häufiger in Erwägung. Das zunehmende Interesse an der Prävalenz von MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren hat zur Anlegung breiter Sequenzierungsstudien geführt, so auch in Deutschland. Mit einem tumorübergreifenden Anteil von 4,6-17,5 % in Deutschland stellt die MSI-H bzw. dMMR ein eher seltenes genomisches Ereignis dar, wobei das Vorkommen in Abhängigkeit von der Tumorentität variiert (50-52). Unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung liegen diesen Tumoren der gleiche Entstehungsprozess und eine erhöhte Immunigenität zugrunde (35-41). Zum Teil wird auch tumorübergreifend von einer Resistenz gegenüber konventionellen 5-Fluorouracil (5-FU)-basierten Chemotherapien berichtet (28). Dazu passen präklinische Daten, die für die chemosensitive Wirkung von 5-FU auf eine notwendige Erkennung eines 5-Fluoro-2'-Desoxyuridin-5'-Triphosphat-Einbaus in die DNA der Tumorzelle durch ein intaktes MMR-System deuten (62). Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

Im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C „Magenkarzinom“ soll Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten (2). So kann bei Patienten, deren Rezidiv etwa 3-6 Monate nach Erstlinientherapie auftritt, die entsprechende Chemotherapie der Erstlinie wiederholt werden (10). Tritt ein Rezidiv nach weniger als drei Monaten auf, sollte eine Zweitlinientherapie Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. Beim Einsatz von Irinotecan, Docetaxel sowie Paclitaxel handelt es sich um Off-Label-Use (2). Bei Rezidiv nach mindestens zwei Vortherapien, steht Trifluridin/Tipiracil als Therapieoption zur Verfügung, oder es erfolgt Best Supportive Care (BSC) (10). Obwohl zum Stand der S3-Leitlinie (August 2019) noch keine Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Deutschland vorlag, wird eine Behandlung bei MSI-H-Karzinomen jedoch als vielversprechend angesehen. Bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität kann nach Ausschöpfung zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden (2). Mit der Zulassung von Pembrolizumab ist in Deutschland nun erstmals eine immunonkologische Therapie für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie verfügbar. Um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten nicht unnötig lange unwirksamen Therapien auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu ermöglichen, sollte eine regelmäßige klinische Re-Evaluation erfolgen (2). Über die Dauer der medikamentösen Tumorthherapie sollte in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden.

Trotz einer Auswahl an verschiedenen Therapieoptionen ist die Prognose der Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird für Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV allgemein mit 4,5 % beziffert (4). Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 3,8-4,8 % (51, 52) einen äußerst kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom dar, für die bisher noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch für sie zugelassen waren.

Tumoren mit einer MSI-H bzw. dMMR charakterisieren sich durch ihre vergleichbar hohe Immunogenität, d. h. durch ein erhöhtes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immuncheckpoint-Signalwegen wie dem PD-1/PD-L1-Signalweg, was auf die Synthese von Neoantigenen zurückzuführen ist (35-41). Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab erweisen sich in solchen Fällen tumorübergreifend als besonders wirksam. Dies verdeutlichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164. Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte in beiden Studien in über einem Drittel der Patienten zu einem Ansprechen in diesem späten Stadium der Tumorerkrankung (41, 63). In der Studie KEYNOTE 158 konnten über drei Viertel der Responder das Ansprechen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten halten (41), während in der Studie KEYNOTE 164 ca. 95 % der Responder das Ansprechen über mindestens 12 Monate halten konnten (63). In beiden Studien wurde die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Darüber hinaus wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert, die über das bekannte Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab hinausgehen (41, 63).

Im Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ erweitert Pembrolizumab das Spektrum an verfügbaren Behandlungsoptionen um eine verträgliche Immuntherapie, die bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt und die für Teilpopulation C1 im Vergleich zu Paclitaxel in der Zweitlinie zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führt. Für Teilpopulation C2 konnte gegenüber Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie, für die objektive Ansprechrates ein **dramatischer** Effekt gezeigt werden (siehe auch Modul 4 C des vorliegenden Dossiers).

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.

Das Magenkarzinom wird durch den ICD-10 C16 (Bösartige Neubildung des Magens) abgebildet. Übersichten über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung des Magens sind in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (64). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (4).

Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	6.187	9.491	5.560	9.202
Rohe Erkrankungsrate ^a	14,8	23,3	13,2	22,5
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	7,8	14,9	6,8	14,3
Medianes Erkrankungsalter	75	71	76	71
Sterbefälle	3.700	5.266	3.674	5.187
Rohe Sterberate ^a	8,8	12,9	8,7	12,7
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, b}	4,1	7,9	4,1	7,7
5-Jahres-Prävalenz	13.534	20.868	12.746	20.294
Rohe Prävalenzrate ^a	32,3	51,1	30,3	49,5
a: Je 100.000 Einwohner				
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)				
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme				
Quelle: (4, 64)				

Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^{a, b}	31 (29-35)	28 (25-31)	23 (20-27)	20 (19-23)
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	37 (34-42)	34 (31-37)	33 (30-38)	30 (28-36)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.				
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)				
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme				
Quelle: (4)				

Beim Auftreten von bösartigen Neubildungen des Magens zeigen sich keine markanten geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten. Männer erkranken häufiger als Frauen in allen Altersklassen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 3) (4).

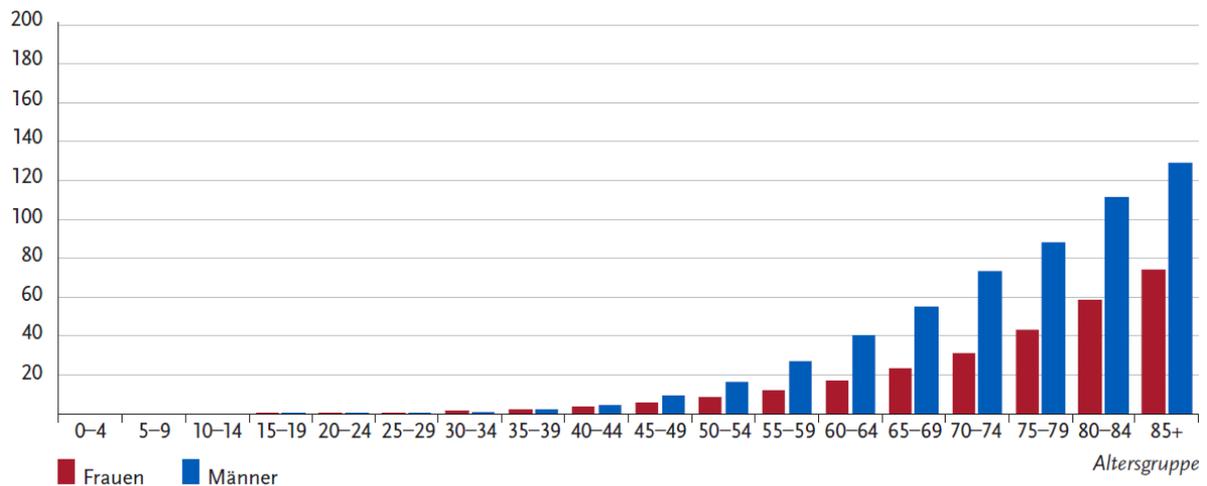


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (4)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 erkrankten 14.762 Personen an einem Magenkarzinom (Frauen: 5.560; Männer: 9.202; siehe Tabelle 3-6) (64). Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI ca. 14.100 Neuerkrankungen (Frauen: 5.300; Männer: 8.800) (4).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Magenkarzinom in Deutschland bei 33.040 Personen (Frauen: 12.746; Männer: 20.294; siehe Tabelle 3-6) (64).

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 2022-2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2027 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom

ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Bösartige Neubildungen des Magens der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2014-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2014	weiblich	6.288	15,2	14.271	34,5
	männlich	9.560	24,1	20.895	52,5
2015	weiblich	6.086	14,7	14.079	33,8
	männlich	9.501	23,6	20.894	51,6
2016	weiblich	5.790	13,9	13.623	32,6
	männlich	9.322	23	20.709	50,9
2017	weiblich	6.187	14,8	13.534	32,3
	männlich	9.491	23,3	20.868	51,1
2018	weiblich	5.560	13,2	12.746	30,3
	männlich	9.202	22,5	20.294	49,5

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (64)

Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) ist sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern eine abnehmende Tendenz für Neuerkrankungen zu beobachten (siehe Tabelle 3-8).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2019-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2014-2018. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,39x + 15,53$; $R^2 = 0,5914$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,35x + 24,35$; $R^2 = 0,839$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 13.832 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildung des Magens (Frauen: 5.083; Männer: 8.749; siehe Tabelle 3-9).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2014-2018) ist sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern eine abnehmende Tendenz der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten (siehe Tabelle 3-8).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2014-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = -0,99x + 35,67$; $R^2 = 0,9442$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = -0,65x + 53,07$; $R^2 = 0,8787$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für bösartige Neubildung des Magens von 30.804 Personen (Frauen: 11.317; Männer: 19.487; siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	42.292	5.083	12,0	11.317	26,8
	männlich	41.269	8.749	21,2	19.487	47,2
2023	weiblich	42.308	4.920	11,6	10.903	25,8
	männlich	41.299	8.611	20,9	19.233	46,6
2024	weiblich	42.305	4.755	11,2	10.483	24,8
	männlich	41.310	8.469	20,5	18.970	45,9
2025	weiblich	42.283	4.588	10,9	10.059	23,8
	männlich	41.301	8.322	20,2	18.697	45,3
2026	weiblich	42.241	4.418	10,5	9.631	22,8
	männlich	41.272	8.172	19,8	18.416	44,6
2027	weiblich	42.192	4.249	10,1	9.202	21,8
	männlich	41.236	8.020	19,5	18.131	44,0

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (65, 66)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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	85-132	74-116 ^a
a: Davon 55-84 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 19-32 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Das Magenkarzinom wird durch den ICD-10 C16 (Bösartige Neubildung des Magens) abgebildet. Der Subcode C16.0 umfasst Tumoren der Kardia inklusive des ösophagogastrischen Übergangs, des Ösophagus und Magens, des Ostium cardiacum und des Speiseröhren-Magen-Übergangs (1). Dieser Subcode enthält damit Diagnoseschlüssel für den Übergangsbereich, die nicht ausschließlich dem Magenkarzinom zuzuordnen sind, sondern auch dem gastroösophagealen Übergang zugeordnet werden können. Zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Diagnoseschlüssel, die eindeutig dem Magenkarzinom zugeordnet werden können (C16 abzüglich C16.0).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 4.

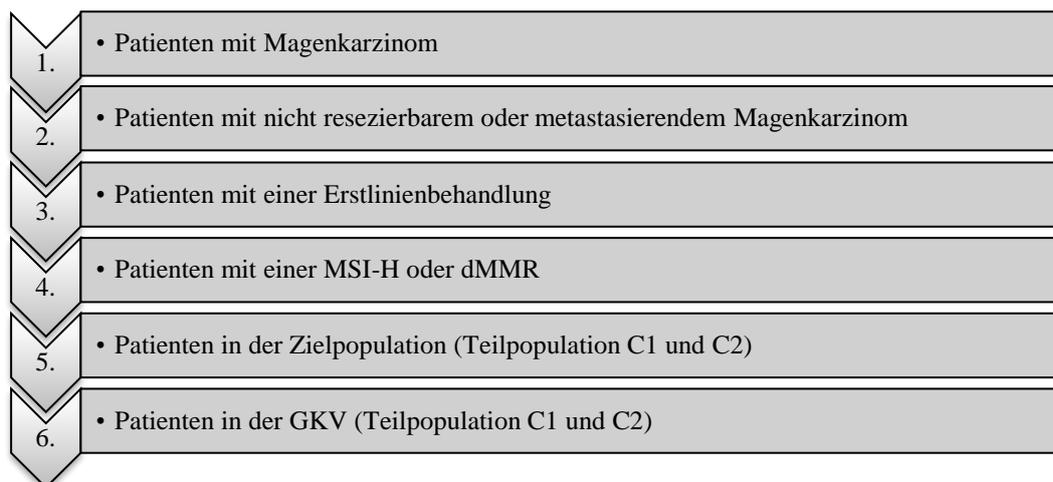


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Schritt 1: Patienten mit Magenkarzinom

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird C16 abzüglich der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (C16.0) herangezogen, da das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet Patienten mit C16.0 nicht umfasst. Für C16 wurde die eigens prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 verwendet. Für C16 ergeben sich 13.832 Neuerkrankungen für das Jahr 2022 (Frauen: 5.083; Männer: 8.749; siehe Tabelle 3-9). Der Anteil von C16.0 an C16 betrug 2017-2018 für Frauen 19 % und für Männer 39 % (67). Daraus ergibt sich ein Anteil von 81 % für C16 ohne C16.0 für Frauen und von 61 % für Männer. Wendet man diese Anteile auf C16 an, ergibt sich eine Anzahl von 9.455 neuerkrankten Patienten mit Magenkarzinom (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem Magenkarzinom (C16 ohne C16.0) in Deutschland

	Inzidenz 2022 ^a		
	Männer	Frauen	Gesamt
Fallzahl	5.337	4.118	9.455
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung Quelle: (65)			

Ausgehend von der für das Jahr 2022 eigens berechneten Inzidenz für Patienten mit Magenkarzinom, werden Patienten abgezogen, deren Tumoren nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und deren Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern dem Magenkarzinom zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumoren (Neuroendocrine Tumor, NET) und neuroendokrine Karzinome (Neuroendocrine Carcinoma, NEC). Das RKI nennt in der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ von 2019 einen Anteil von jeweils 4-5 % für NET

und gastrointestinale Stromatumoren (Sarkome) für C16 (6), womit Sarkome und NET eine Minderheit der Magenkarzinome ausmachen. Zahlen für NEC beim Magenkarzinom konnten auch anhand der Krebsregister der einzelnen deutschen Bundesländer nicht identifiziert werden. Zumindest für Sarkome und NET liegen repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vor. Da sich die Anteile jedoch auf C16 gesamt beziehen, besteht eine gewisse Unsicherheit, wenn dieser Anteil auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 (C16 ohne C16.0) angewendet wird. Da für NEC keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext identifiziert werden konnten, liegt eine Überschätzung der aus Schritt 1 resultierenden Patientenzahlen vor. Es wird angenommen, dass es sich lediglich um eine geringfügige Überschätzung handelt.

Unter Berücksichtigung einer Spanne von 4-5 % für Sarkome sowie 4-5 % für NET ergibt sich bei Anwendung auf die inzidenten Fälle in 2022 eine Anzahl von 756-946 Patienten mit einer im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegenden Diagnose, die jedoch nicht dem Magenkarzinom und dessen Behandlungsempfehlungen zuzuordnen sind.

Insgesamt ergeben sich 8.510-8.699 Patienten, die aufgrund ihrer Diagnose für eine Behandlung mit Pembrolizumab prinzipiell infrage kommen.

Schritt 2: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom

In Schritt 2 wird unter den verbleibenden Patienten aus Schritt 1 die Anzahl an Patienten ermittelt, die ein nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom aufweisen. Das Teil-Anwendungsgebiet C von Pembrolizumab umfasst die Behandlung von Patienten mit einem Magenkarzinom im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting. Eine Resektion ist in solchen Fällen nicht vorgesehen und wird auch von den Leitlinien nicht standardmäßig empfohlen (2, 10). Auch der G-BA äußert sich in der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-407 hinsichtlich des Patientenkollektivs und geht davon aus, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt (60). Insofern ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit einem metastasierenden Magenkarzinom das Kriterium der Nichtresezierbarkeit bereits erfüllt, sodass in der weiteren Herleitung formal nur Patienten mit einem Tumor im Stadium IV gemäß UICC-Klassifikation herangezogen werden. Dieses Stadium kennzeichnet das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1-Status) (23).

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, bei denen ein Tumor im Stadium IV neu diagnostiziert wird. Laut dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ traf dies im Diagnosejahr 2018 auf 40 % aller Frauen und 39 % aller Männer mit einem neudiagnostizierten Magenkarzinom zu (4). Da die geschlechtsspezifischen Raten einander stark ähneln, wird ein Mittelwert von 39,5 % als Annäherung für die Berechnung dieser Patientengruppe herangezogen. Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 3.361-3.436 Patienten mit einer Neudiagnose im Stadium IV.

Schritt 3: Patienten mit einer Erstlinienbehandlung für ein nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom

In Schritt 3 wird die Anzahl an Patienten ermittelt, die eine Erstlinientherapie erhalten haben. Da für den deutschen Versorgungskontext keine Daten zur Verteilung auf die einzelnen Therapielinien im metastasierten Stadium vorliegen, wird auf Angaben der Sekundärliteratur zurückgegriffen. Diesbezüglich konnten der Publikation Viúdez et al. 2019 (68) Informationen entnommen werden, die herangezogen werden können. Die Publikation Viúdez et al. 2019 berichtet über Daten aus dem spanischen AGAMENON Register. Das AGAMENON Register schloss von 2008-2016 erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus ein (69). Der Tumor musste Metastasen aufweisen oder nicht resezierbar sein und die Patienten mussten mindestens einen Zyklus einer Polychemotherapie (mindestens Platin- und Fluoropyrimidin-haltig) für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. In der Publikation Viúdez et al. 2019 sind Angaben zum Selektionsprozess der Patienten enthalten. Von den 2.789 gescreenten Patienten, wurden 381 Patienten (13,7 %) ausgeschlossen, da sie nicht für eine Chemotherapie geeignet waren. Daraus lässt sich schließen, dass 86,3 % der Patienten eine Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben.

Da es sich beim AGAMENON Register um eine europäische Beobachtungsstudie handelt, wird davon ausgegangen, dass der Versorgungskontext in etwa dem deutschen Standard entspricht und die Zahlen auf Deutschland übertragbar sind. Eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet ergibt sich dagegen aus dem Einschluss von Patienten, die ausschließlich Adenokarzinome des Magens aufweisen. Die Unsicherheit ist jedoch zu vernachlässigen, da der überwiegende Teil der Patienten des vorliegenden Teil-Anwendungsgebiets ein Adenokarzinom aufweisen dürfte (4). Eine weitere Unsicherheit besteht in dem Einschluss von Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus, die nicht gesondert in der Fachinformation für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet „Magenkarzinom“ von Pembrolizumab aufgeführt werden (59). Die Unsicherheit wird als gering eingestuft, da sich in der Auswertung von Viúdez et al. 2019 die primäre Tumorlokalisation bei etwa 80 % der Patienten im Magen befand.

Wendet man den Anteil von 86,3 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 an, ergibt sich eine Anzahl von 2.901-2.965 Patienten, die eine Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben.

Schritt 4: Patienten mit einer MSI-H oder dMMR

Ausgehend von der Anzahl an Patienten in Schritt 3 wird die Anzahl an Patienten ermittelt, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden, wurde in einer orientierenden Literaturrecherche nach Studien aus Deutschland gesucht. Zusätzlich zur Evidenz aus der Literatur wurde die Datenlage mit zwei weiteren Auswertungen ergänzt – eine Datenerhebung des pathologischen Instituts der Universität Heidelberg und eine multizentrische Studie, bei der Daten aus drei pathologischen Zentren in Deutschland ausgewertet wurden (siehe Tabelle 3-12). Zusammen mit einer weiteren veröffentlichten Studie aus der Literatur decken

die durchgeführten Datenerhebungen verschiedene Regionen Deutschlands ab, wodurch ein guter Querschnitt vom Versorgungsstand in Deutschland ermöglicht wird. Es liegen sowohl Daten zum Magenkarzinom (nicht nach Stadium selektiert) als auch zwei Auswertungen zum metastasierenden Magenkarzinom vor, welche die Zielpopulation am genauesten abbilden.

Daten aus Heidelberg wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse des pathologischen Instituts der Universität Heidelberg erhoben (50). Diese lieferte Ergebnisse zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR bei soliden Tumoren aus den Datenbanken der Universität Heidelberg zu insgesamt 2.183 eindeutig auswertbaren Proben aus den Jahren 2017 bis 2021. Die Tumorproben umfassten Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome. Diese wurden tumorspezifisch über alle jeweiligen Tumorstadien kombiniert ausgewertet. Der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil an MSI-H/dMMR bei diesen Tumorentitäten lag bei 13,7 %. Bei Magenkarzinomen lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei 8,1 %.

In einer weiteren retrospektiven Studie (EMSIG) extrahierten drei regional verteilte Pathologiezentren in Deutschland (Hamburg, Kassel, Erlangen) Informationen zu bestehenden Tumorproben solider Tumoren aus dem Zeitraum 2017 bis 2021 aus ihren Datenbanken (52). Zu den Variablen gehörten Tumortyp, Tumorstadium (verfügbar aus zwei Zentren) und MSI-H/dMMR-Status. Wie in der Erhebung aus Heidelberg wurden auch in dieser Studie Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome herangezogen. Bei insgesamt 2.635 untersuchten Proben lag der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil der MSI-H/dMMR-Tumoren bei 17,5 %. Bei Magenkarzinomen lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei 11,8 % und bei metastasierenden Magenkarzinomen bei 3,8 % für MSI-H bzw. 4,0 % für dMMR.

In der Studie von Quaas et al. wurden aus einer deutschen Datenbank 1.965 Proben von sechs verschiedenen Tumorentitäten auf ihren MSI/dMMR-Status analysiert. Dabei lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei den auswertbaren Karzinomen (N = 1.788) tumorübergreifend bei insgesamt 4,6 % (51). Bei Magenkarzinomen lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei 8,3 % und bei metastasierenden Magenkarzinomen bei 4,8 %.

Insgesamt liegen aus drei Studien Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. Diese zeigten für Magenkarzinome unabhängig des Tumorstadiums einen MSI-H/dMMR-Anteil von 8,1 % bis 11,8 %.

Eine Abschätzung des MSI-H/dMMR-Anteils bei metastasierenden Magenkarzinomen aus dem deutschen Versorgungskontext erlauben zwei dieser Studien. Dieser Anteil war niedriger im Vergleich zur stadiumunabhängigen Auswertung und lag zwischen 3,8 % und 4,8 %.

Allgemein lässt sich festhalten, dass die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab nur einen kleinen Anteil aller Patienten mit einem metastasierenden Magenkarzinom ausmacht (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem Magenkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen

Gesamtanzahl der ausgewerteten Proben – nicht nach Stadium selektiert (Stadium IV)	Berichteter Anteil der Magenkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR – nicht nach Stadium selektiert	Berichteter Anteil der Magenkarzinome mit einer MSI-H oder dMMR bei Stadium IV	Referenz
209 (-)	8,1 %	-	(50)
102 (MSI-H: 26/dMMR: 25 ^a)	11,8 %	MSI-H 3,8 % dMMR 4,0 % ^a	(52)
528 (63)	8,3 %	4,8 %	(51)

a: Die Ergebnisse der Proben bei Stadium IV Tumoren lagen getrennt nach MSI- und dMMR-Analyse vor.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Für die Herleitung der Zielpopulation wird eine Spanne mit einem unteren Wert von 3,8 % und einem oberen Wert von 4,8 % analog zu den Angaben der zwei Studien mit Angaben zu MSI-H/dMMR bei metastasierenden Magenkarzinomen gewählt, um etwaige Unsicherheiten abzubilden und dabei verfügbare Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Zielpopulation heranzuziehen. Hieraus ergeben sich insgesamt 110-142 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Schritt 5: Patienten in der Zielpopulation

Gemäß des G-BA sind für die zVT-Vergabe jene Patienten zu unterscheiden, deren Erkrankung nach **einer** vorherigen systemischen Therapie fortgeschritten ist, und jene, deren Erkrankung nach **mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien fortgeschritten ist (60). Da für den deutschen Versorgungskontext keine Daten zur Verteilung auf die einzelnen Therapielinien im metastasierten Stadium vorliegen, werden Angaben der Sekundärliteratur herangezogen.

Im Rahmen der Auswertung des AGAMENON Registers wurde nach Beginn der Erstlinientherapie bei 89,3 % der Patienten über die Zeit ein Progress dokumentiert, 10,6 % der Patienten verstarben während der Erstlinienbehandlung und 1.326 von 2.311 (57,4 %) Patienten mit einer Erstlinientherapie erhielten eine Zweitlinientherapie. Eine Drittlinientherapie wird für 366 von 2.311 (15,8 %) Patienten berichtet, eine Viertlinientherapie und weitere Therapielinien erhielten 98 von 2.311 (4,2 %) Patienten (70).

In einer retrospektiven Auswertung von 2001-2011 mit 111 deutschen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom betrug der Anteil an Patienten mit Zweitlinientherapie 67,6 % und 25,3 % der Patienten erhielten mehr als zwei Chemotherapien (71).

Für den Anteil an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, wird somit eine Untergrenze von 57,4 % berücksichtigt; als Obergrenze wird ein Anteil von 67,6 % angenommen. Für den

Anteil an Patienten, die eine Drittlinie und weitere Therapielinien erhielten, wird eine Untergrenze von 20,0 % (15,8 % + 4,2 %) herangezogen; als Obergrenze wird ein Anteil von 25,3 % berücksichtigt. Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet, da nicht bekannt ist, ob diese Übergangsraten auch auf Patienten mit einer MSI-H oder dMMR übertragbar sind.

Wendet man nun die oben aufgeführten Anteile mit Obergrenze und Untergrenze auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 an, ergeben sich 63-96 Patienten, die **eine** vorherige systemische Therapie erhalten haben und 22-36 Patienten, die **mindestens zwei** vorherige systemische Therapien erhalten haben. Insgesamt ergeben sich für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet 85-132 Patienten.

Schritt 6: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 88,0 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (72) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2021, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (73) herangezogen (siehe Tabelle 3-13). Bezogen auf die in Schritt 5 ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 74-116 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Für Patienten, die **eine** vorherige systemische Therapie erhalten haben, ergibt sich bezüglich der Patientenzahlen eine Spanne von 55-84 und für Patienten, die **mindestens zwei** vorherige Therapien erhalten haben, eine Spanne von 19-32.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten in der GKV

	2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.222.442
GKV-Versicherte^b	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV-Patienten in der Zielpopulation	74-116 ^c
a: Stand: 30. September 2021 b: Stand: Juli 2021 c: Davon 55-84 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 19-32 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (72, 73)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-14 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Magenkarzinom und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile, die für die Tabelle 3-10 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit Magenkarzinom	-	8.510	8.699	(4, 6, 65)
2. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom	39,5 %	3.361	3.436	(4)
3. Patienten mit einer Erstlinienbehandlung für ein nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom	86,3 %	2.901	2.965	(68)
4. Patienten mit einer MSI-H oder dMMR	3,8-4,8 %	110	142	(51, 52)
5. Patienten in der Zielpopulation (5a+5b)	-	85	132	-
5a Davon Patienten mit einer vorherigen Therapie	57,4-67,6 %	63	96	(70, 71)
5b Davon Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien	20,0-25,3 %	22	36	(70, 71)
6. Patienten in der GKV (6a+6b)	-	74	116	-
6a Davon Patienten mit einer vorherigen Therapie	88,0 %	55	84	(72, 73)
6b Davon Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien	88,0 %	19	32	(72, 73)

a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
Quelle: (65)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	55-84
	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	19-32
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach **einer** vorherigen systemischen Therapie, konnte ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen in der Gesamtschau festgestellt werden.

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach **mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien, konnte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Gesamtschau festgestellt werden.

Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 C 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 (2) und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (10), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs sowie der Prognose von Magenkarzinomen wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (4).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (67). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (4). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2027 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (66).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (4, 6) sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (72)

herangezogen sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (73).

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 des Magens (C16). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c15-c26.htm>. [Zugriff am: 03.05.2022]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
3. Voß R. 8.2 Der Magen. In: Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R (Hrsg.). Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.05.2022]
5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). ONKO Internetportal: Basis-Informationen Krebs – Krebsarten – Magenkrebs 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/magenkrebs.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.05.2022]
7. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016;3(1):25-36.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
9. Bonelli P, Borrelli A, Tuccillo FM, Silvestro L, Palaia R, Buonaguro FM. Precision medicine in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(10):804-29.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
11. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333(1):32-41.

12. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2018;19(3):591-603.
13. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013;42(2):219-40.
14. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11).
15. Stiftung Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber: Magenkrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blauer_Ratgeber/Magenkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
16. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
17. Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/oeffentliche-berichterstattung>. [Zugriff am: 03.05.2022]
18. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(32):52307-16.
19. Desai JP, Moustarah F. Peritoneal Metastasis. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541114/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
20. Cancer Research UK. Symptoms of advanced stomach cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/advanced-cancer/symptoms-advanced-cancer>. [Zugriff am: 09.05.2022]
21. American Cancer Society. Advanced and Metastatic Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
22. National University Health System, National University Cancer Institute Singapore. Peritoneal Metastases (Peritoneal Cancer). 2021. Verfügbar unter: <https://www.ncis.com.sg/Cancer-Information/About-Cancer/Pages/Peritoneal-Metastases.aspx>. [Zugriff am: 03.05.2022]
23. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM-Klassifikation Magenkarzinom. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage (korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019)*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
24. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-61.
25. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Böger C, Krüger S, et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2017;25(1):12-24.
26. Shokal U, Sharma PC. Implication of microsatellite instability in human gastric cancers. *The Indian journal of medical research*. 2012;135(5):599-613.

27. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;16(11):735-45.
28. Dietmaier W, Buttner R, Ruschoff J. Mikrosatelliteninstabilität: Aktueller Überblick über Methoden und Anwendungen. *Pathologe.* 2019;40(3):313-27.
29. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1506-12.
30. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):813-20.
31. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol.* 2015;47(4):1189-202.
32. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int.* 2020;20:16.
33. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res.* 2005;11(6):2180-7.
34. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, Bapat B, Hopper JL, Jenkins MA, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn.* 2011;13(3):271-81.
35. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):560-70.
36. Kirkpatrick DT, Petes TD. Repair of DNA loops involves DNA-mismatch and nucleotide-excision repair proteins. *Nature.* 1997;387(6636):929-31.
37. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells.* 2020;9(3).
38. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
39. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
40. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
41. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
42. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Ghayda M, et al. (Hrsg.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-20212021.
43. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.

44. Hirsch D, Gaiser T, Merx K, Weingaertner S, Forster M, Hendricks A, et al. Clinical responses to PD-1 inhibition and their molecular characterization in six patients with mismatch repair-deficient metastatic cancer of the digestive system. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(1):263-73.
45. Busch E, Ahadova A, Kosmalla K, Bohaumilitzky L, Pfuderer PL, Ballhausen A, et al. Beta-2-microglobulin Mutations Are Linked to a Distinct Metastatic Pattern and a Favorable Outcome in Microsatellite-Unstable Stage IV Gastrointestinal Cancers. *Frontiers in oncology.* 2021;11:669774.
46. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, Koh J, Bae JM, Kim KM, et al. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(2):103-21.
47. Powell MA. Immunohistochemistry to determine mismatch repair-deficiency in endometrial cancer: the appropriate standard. *Annals of Oncology.* 2017;28(1):9-10.
48. Rüschoff J, Baretton G, Blaker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten? [MSI testing : What is new? What should be considered?]. *Pathologe.* 2021;42(1):110-8.
49. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-203.
50. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR / MSI-H Prävalenz Heidelberg. 2022.
51. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J, Pamuk A, Zander T, Hillmer A, et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Frontiers in oncology.* 2021;11:569475.
52. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
53. Roset M, Amonkar M, Patel R, Lara N, Kothari S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Standard of Care Regimens in Patients with Deficient MMR or MSI-High Metastatic Colorectal and Non-Colorectal Cancer: A Retrospective Chart Review Study in France. *Adv Ther.* 2022;39(3):1215-29.
54. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):3060.
55. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. *Oncologist.* 2020;25(9):803-9.
56. Martínez Lago N, Cousillas Castiñeiras A, Fernández Montes A, Carnero Lopez B, Gonzalez Villarreal P, Vázquez-Rivera F, et al. P-34 Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable or mismatch repair deficient gastrointestinal tumors. *Annals of Oncology.* 2021;32:S107.
57. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (New York, NY).* 2017;357(6349):409-13.

58. Liu X, Fan J, Liaw K-L, Xu M, Zhou Y, Amonkar M, et al. Abstract 616: Literature review and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) for colorectal (CRC), gastric (GC), endometrial (EC) and ovarian cancers (OC) in Chinese population. *Cancer Research*. 2019;79(13 Supplement):616.
59. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-407. Stand: 17. Dezember 2021.
61. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO precision oncology*. 2017;2017.
62. Dietmaier W. [Microsatellite instability. A new predictive marker (?)]. *Pathologe*. 2010;31 Suppl 2:268-73. Mikrosatelliteninstabilität. Ein neuer prädiktiver Marker (?).
63. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):11-9.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage - Magen (C16). 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=4F52D552D051AA5A82E0968112F5633B.internet091. [Zugriff am: 09.05.2022]
65. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
66. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.05.2022]
67. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs (Magenkarzinom) ICD-10 C16 (Stand: 29.11.2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html. [Zugriff am: 09.05.2022]
68. Viúdez A, Carmona-Bayonas A, Gallego J, Lacalle A, Hernández R, Cano JM, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: data from the AGAMENON registry. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020;22(5):734-50.
69. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Sánchez Lorenzo ML, Plazas JG, Custodio A, Hernández R, et al. Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2017;20(3):465-74.

70. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. PloS one. 2020;15(7):e0235848.
71. Elsing C, Herrmann C, Hannig CV, Stremmel W, Jäger D, Herrmann T. Sequential chemotherapies for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of 111 patients. Oncology. 2013;85(5):262-8.
72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 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: 09.05.2022]
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]

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 3-24 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 3-13 bis Tabelle 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	250-350 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	75 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Paclitaxel (Monotherapie und in Kombination mit Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Monotherapie oder in Kombination mit Ramucirumab: 80 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen (3, 4)	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Ramucirumab (+ Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	In Kombination mit Paclitaxel: 8 mg/kg an Tag 1 und 15 alle 4 Wochen (3)	13,0 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2				
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	35 mg/m ² BID an Tag 1-5 und Tag 8-12 alle 4 Wochen (5)	13,0 Zyklen	10 Tage je Zyklus
<p>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.</p> <p>BID: zweimal täglich; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-16 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt. Es folgt eine kurze Erläuterung.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Irinotecan

Gemäß Fachinformation ist Irinotecan nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen (6). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Irinotecan als Monotherapie umfassen (7, 8).

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (2). In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Irinotecan an den Tagen 1, 8 und 15 als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten mit einer Dosis von 250-350 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem dreiwöchigen Zyklus. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Docetaxel

Gemäß Fachinformation ist Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (9). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Docetaxel als Monotherapie umfassen (7, 8).

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (2). Die empfohlene Dosierung für Docetaxel beträgt 75 mg/m^2 KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten im Abstand von jeweils drei Wochen. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen (10). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Paclitaxel als Monotherapie umfassen (7, 8).

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (4). In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF in einem vierwöchigen Zyklus. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Ramucirumab

Gemäß Fachinformation ist Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (3).

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG) an den Tagen 1 und 15 eines vierwöchigen Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion (3). Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Trifluridin/Tipiracil

Gemäß Fachinformation wird Trifluridin/Tipiracil angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (5).

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil beträgt 35 mg/m^2 KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus (5). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1) Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	17,4 Oder: 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1			
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	250-350 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	75 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Paclitaxel (Monotherapie und in Kombination mit Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Monotherapie oder in Kombination mit Ramucirumab: 80 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen (3, 4)	39,0
Ramucirumab (+ Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	In Kombination mit Paclitaxel: 8 mg/kg an Tag 1 und 15 alle 4 Wochen (3)	26,0
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2			
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	35 mg/m ² BID an Tag 1-5 und Tag 8-12 alle 4 Wochen (5)	130,0
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Falls nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie BID: zweimal täglich; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>			

Es wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen angegeben. Die Berechnungen aller 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 3-18 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 3-18: 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) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	17,4 Oder: 8,7	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 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) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	17,4	<p>250-350 mg/m²</p> <p>250 mg/m²; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg</p> <p>350 mg/m²; 2 Durchstechflaschen à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg</p>	<p>17,4 Zyklen x (1 Durchstechflaschen à 300 mg + 1 Durchstechflaschen à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 8.352 mg</p> <p>17,4 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 300 mg + 2 Durchstechflaschen à 40 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 300 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 11.832 mg</p>
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	17,4	75 mg/m ² ; 2 Durchstechflaschen à 80 mg	<p>17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Paclitaxel (Monotherapie und in Kombination mit Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	39,0	Monotherapie oder Kombination mit Ramucirumab: 80 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 30 mg	13,0 Zyklen x 3 Tage x (1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 30 mg), Gesamtverbrauch = 39,0 Durchstechflaschen à 100 mg + 78,0 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg
Ramucirumab (+ Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	26,0	Kombination mit Paclitaxel : 8 mg/kg; 1 Durchstechflasche à 500 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg	26,0 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 2 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 26,0 Durchstechflaschen à 500 mg + 52,0 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 18.200 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) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2				
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	130,0	35 mg/m ² zweimal täglich; 3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg zweimal täglich	13,0 Zyklen x 10 Tage x (3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg) x 2mal tägliche Einnahme; Gesamtverbrauch = 780 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 260 Tabletten à 20 mg/8,19 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.900 mg/6.918,6 mg
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 zbAM und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 3, 5). Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden Therapieempfehlungen aus Behandlungsprotokollen entnommen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (2, 4).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts oder der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (11). Die durchschnittlichen KOF wird anhand der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (12). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei

werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (13). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (11).

Daraus ergibt sich das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Die Kalkulation der durchschnittlichen KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (12):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

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

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

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

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

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

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

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

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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 (pro Stück)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € ^b (1,77 € ^c ; 170,17 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1		
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 40 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 85,56 €	74,38 € ^b (1,77 € ^c ; 3,53 € ^d ; 5,88 € ^e)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 198,25 €	172,82 € ^b (1,77 € ^c ; 8,87 € ^d ; 14,79 € ^e)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 573,90 €	500,93 € ^b (1,77 € ^c ; 26,70 € ^d ; 44,50 € ^e)
Docetaxel	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80mg Konz.H.e.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 415,86 €	394,89 € ^b (1,77 € ^c ; 19,20 € ^d)
Paclitaxel	Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml 30mg K.z.H.e.Inf.-L. 1 Stück: Taxe-VK = 102,13 €	96,05 € ^b (1,77 € ^c ; 4,31 € ^d)
	Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml 100mg K.z.H.e.Inf.-L. 1 Stück: Taxe-VK = 314,14 €	298,00 € ^b (1,77 € ^c ; 14,37 € ^d)
Ramucirumab	CYRAMZA® 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (100 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 441,14 €	415,57 € ^b (1,77 € ^c ; 23,80 € ^d)
	CYRAMZA® 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung (500 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 2.141,31 €	2.020,54 € ^b (1,77 € ^c ; 119,00 € ^d)

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 (pro Stück)
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2		
Trifluridin/Tipiracil	LONSURF [®] 15 mg/6,14 mg Filmtabletten 60 Stück: Taxe-VK = 2.348,73 €	2.346,96 € ^b (1,77 € ^c) Entspricht 39,12 € pro Stück
	LONSURF [®] 20 mg/8,19 mg Filmtabletten 60 Stück: Taxe-VK = 3.112,42 €	3.110,65 € ^b (1,77 € ^c) Entspricht 51,84 € pro Stück
<p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Mai 2022)</p> <p>b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

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

Die Angaben in Tabelle 3-19 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-19 die Kosten entsprechend den jeweiligen Stückpreisen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisabfragen erfolgten für alle Therapien am 01. Mai 2022.

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Packungen, bei denen der Taxe-VK über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- 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 3-18) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-19) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Pembrolizumab	99.714,53 € ^c	99.714,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1			
Irinotecan	Irinotecan	14.311,67 € - 20.020,79 €	14.307,67 € - 20.020,79 €
Docetaxel	Docetaxel	13.742,17 €	13.742,17 €
Paclitaxel	Paclitaxel	19.113,90 €	19.113,90 €
Ramucirumab + Paclitaxel	Ramucirumab	74.143,68 €	93.257,58 €
	Paclitaxel	19.113,90 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2			
Trifluridin/Tipiracil	Trifluridin/Tipiracil	43.989,96 €	43.989,96 €
a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe b: Angabe für die Kombinationstherapie c: Unabhängig von einer Behandlung alle drei bzw. sechs Wochen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-20 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Aus der Summe der Kosten für die einzelnen Arzneimittel pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt. Im Falle von oral verabreichten Arzneimitteln wurde der Preis pro Filmtablette bzw. Hartkapsel berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-21 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 3-21: 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	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1 ^c	1 ^c

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 Vergleichstherapien Teilpopulation C1				
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17,4
Paclitaxel (Monotherapie und in Kombination mit Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	39
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	3	39
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x täglich (p. o.)	3	39
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (i. v.)	3	39
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i. v.)	3	39

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
Ramucirumab (+ Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2	26,0
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	26,0
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2				
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Keine	-	-
a: Bei einer Gabe alle drei Wochen b: Bei einer Gabe alle sechs Wochen c: Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; p. o.: per oral				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen

aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (6, 9, 10).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Ramucirumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 3).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1). Irinotecan wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht (6). Die Behandlung mit Docetaxel, Paclitaxel und Ramucirumab erfolgt als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten (3, 9, 10).

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel hat bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen. Zum Beispiel mit Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistamin und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (10).

Dexamethason: Vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason zweimal täglich oral eingenommen, dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg (14).

Diphenhydramin: Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Dimenhydrinat als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimenhydrinat wird in der Dosierung von 50 mg intravenös verabreicht, dies entspricht 1 Ampulle Dimenhydrinat à 62 mg (15).

Cimetidin: Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/ml (16).

Für den oral verabreichten Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliten-Instabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	97,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Docetaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p. o.	4,68 €
Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (i. v.)	2,20 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i. v.)	3,52 €
Ramucirumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; p. o.: per oral	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (17).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (18). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (18). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (18).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (17).

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 97,68 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 195,36 € an (17).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022). Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg) berechnet und mit 4,68 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand der DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung mit 2,20 € abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2 ml) mit 3,52 € abgerechnet (Tabelle 3-22).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (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 3-23: 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 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.562,13 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	878,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1			
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.540,77 €

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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.732,87 €
Paclitaxel (Monotherapie und in Kombination mit Ramucirumab)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	725,01 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p. o.)	182,52 €
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (i. v.)	85,80 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i. v.)	137,28 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.289,61 €
Ramucirumab (+ Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	483,34 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.329,34 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2			
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Keine	-
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-21 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-22 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	326,73 €	1.235,40 €	101.276,66 €
Pembrolizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	261,05 €	617,70 €	100.593,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C1					
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	14.307,67 € - 20.020,79 €	131,37 €	1.409,40 €	15.852,44 € - 21.561,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	13.742,17 €	323,47 €	1.409,40 €	15.475,04 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	19.113,90 €	1.130,61 €	3.159,00 €	23.403,51 €
Ramucirumab + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen	93.257,58 €	1.613,95 €	5.005,00 €	99.876,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsteuer) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien Teilpopulation C2					
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	43.989,96 €	-	-	43.989,96 €
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität Quelle: (19)					

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.

Das unter Kodierung C untersuchte Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **Magenkarzinom** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 74-116 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können. Hierzu ist zu erwähnen, dass die ermittelte Patientenzahl das theoretisch maximale Marktpotenzial darstellt und diese im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht weiterhin reduziert wird.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 158 brachen 13 % der Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1 in Modul 4 C).

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 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 dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 3, 5, 10), die Empfehlungen der Leitlinien (7, 8) sowie Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis (2, 4).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022) 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 (Stand: 2. Quartal 2022) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (17, 18).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (11). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (12).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Hofheinz R, Metzger R, Claßen J. B 15 Magenkarzinome und AEG-Karzinome - Therapie. Taschenbuch Onkologie - Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2022/2023. 21. Auflage: Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W; 2022.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation CYRAMZA® (Ramucirumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.
4. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31(35):4438-44.
5. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil). Stand: Dezember 2020.
6. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida (Irinotecan) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
9. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2022.
10. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
12. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 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 - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RLXII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
 14. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD[®] (Dexamethason) 20 mg/40 mg Tabletten. Stand: November 2021.
 15. hameln pharma gmbh. Fachinformation Dimenhydrinat-hameln (Dimenhydrinat) 6,2 mg/ml Injektionslösung. Stand: April 2020.
 16. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm[®] (Cimetidin) 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
 17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
 18. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
 19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.

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 maßgebliches Anwendungsgebiet

Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)¹

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.²
- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

¹ Dies ist die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), auf das sich dieses Dossier bezieht und dessen Wortlaut im Rahmen einer formalen Aktualisierung angepasst wurde. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“

Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war ein Kommentar des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen

² Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653. Demzufolge ist diese Population nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Nicht-kolorektale Karzinome

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik des MSI-H/dMMR-Tumorstatus

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 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.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

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 außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder 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.

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 IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

Risikomanagementplan (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, und 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
- Schwerpunkthalte 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 3-25: 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-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	4Q 2024
<p>3. 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</p>	4Q 2023
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.</p>	1Q 2025
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte abschließende Analyse des DMFS und die Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht</p>	2Q 2023 4Q 2028

Beschreibung	Fällig am
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: immunohistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure	

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 3-26 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-26: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom Quelle: (3)		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten

ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

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 3-27 beschrieben.

Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA[®]

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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 Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	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 \geq 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten \geq 50 %igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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	dauerhaftes Absetzen
	Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis	
	Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	
	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 3-27 nicht anders festgelegt.

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 klinische 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 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.

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 Ermüdung/Fatigue 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 und 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 lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dokuments 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 Dokuments aktuell genehmigten Risikomanagementplan (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA[®]. Stand: Mai 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Risikomanagementplan (RMP) Pembrolizumab, Stand: v37.0 2022.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: 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)
1	Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR	<u>MSI-/dMMR-Test</u> Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI-H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5) Seite 2, Abschnitt 4.2	Ja
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand Juni 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.

