

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach
Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion
metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patienten mit
erhöhtem Rezidivrisiko*

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
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms.....	16
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	17
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere für Deutschland, ICD-10 C64	23
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2018, alle Altersklassen.....	25
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2019 bis 2022 und die folgenden fünf Jahre	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2018; Alterseinschränkung: 20- bis \geq 85-Jährige.....	31
Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2022	32
Tabelle 3-9: Anzahl aller Patienten mit Tumoren der Niere	33
Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom	33
Tabelle 3-11: Angaben zur Häufigkeit von Operationen aus klinischen Krebsregistern in Deutschland.....	34
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nephrektomie im Betrachtungsjahr 2022.....	35
Tabelle 3-13: Prozentuale Anteile der Patienten mit Stadium II an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022	37
Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko (pT2 [Grad 4]-Tumore) an Stadium II im Betrachtungsjahr 2022.....	38
Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der R0-Resektion an Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko im Betrachtungsjahr 2022.....	38
Tabelle 3-16: Prozentualer Anteil der Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022	39
Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der R0-Resektion bei Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes und hohes Rezidivrisiko) im Betrachtungsjahr 2022.....	40
Tabelle 3-18: Prozentualer Anteil der Patienten mit Stadium IV (intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022	40
Tabelle 3-19: Prozentualer Anteil der R0-Resektion bei Patienten mit Stadium IV (hohes Rezidivrisiko) im Betrachtungsjahr 2022	41
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab im Jahr 2022 infrage kommen (Schritte 4A + 4B + 4C).....	42
Tabelle 3-21: Anteil der Patienten in der GKV.....	42
Tabelle 3-22: Ableitung der Zielpopulation.....	43

Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-26: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-28: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	59
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	63
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-33: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	75
Tabelle 3-34: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	76
Tabelle 3-35: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	78
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2017-2018	24
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Abzgl.	Abzüglich
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
CRC	Kolorektalkarzinom
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
G1-L1-W1	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/ Mädchen 86,4 Jahre • W1: Durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GVHD	Graft-versus-Host Disease

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetischen Stammzelltransplantationen
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemisch
irAR	Immune-related adverse events (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KI	Konfidenzintervall
M	Metastasis (Metastase)
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n	Anzahl der entsprechenden Patienten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NED	No Evidence of Disease
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

Abkürzung	Bedeutung
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Report
pT	Primärtumor
R	Residualtumor
R/R	Rezidivierend oder refraktär
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
u. a.	Unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
US	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VHL	Von Hippel-Lindau

Abkürzung	Bedeutung
VOD	Veno Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
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 3.1)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma, RCC) mit erhöhtem Rezidivrisiko nach

Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen (1).

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen wie folgt definiert (2):

- Beobachtendes Abwarten

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen anhand eines direkten Vergleichs geführt und die vom G-BA bestimmte zVT **Beobachtendes Abwarten** (operationalisiert als Gabe von Placebo) umgesetzt.

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 13. Juni 2019 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-055) zur zVT für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist (als Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 28. Juni 2019 festgehalten (2).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

Dies erläutert der G-BA wie folgt:

„Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das *Beobachtende Abwarten* die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (2).

Weiterhin merkt der G-BA an:

„Der Einsatz von Placebo im Kontrollarm kann eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sein“ (2).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 28. Juni 2019 (2) sowie der Fachinformation zu Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-055. Stand: 28. Juni. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen Nierenzellkarzinom

Die Kodierung des Nierenkarzinoms gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2022 (ICD-10-GM Version 2022) lautet: C64 „Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken“ (1). Sie umfasst alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens. Vom ICD-10-Code C64 erfasst werden Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, Nephroblastome im Kindesalter (Wilms-Tumor) sowie Nierenzellkarzinome (2). Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Nierenzellkarzinome, die etwa 95 % der betrachteten Karzinome ausmachen (3).

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

Ursache/Ätiologie/Pathogenese

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

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

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

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

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

Histologische Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

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

Häufigkeit und Prognose des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom stand mit 2,95 % an neunter Stelle aller im Jahr 2018 neu diagnostizierten Tumorerkrankungen in Deutschland (3). Insgesamt erkrankten im Jahr 2018 in Deutschland 14.830 Patienten an einem Nierentumor. Davon entfielen 9.350 Diagnosen auf Männer und 5.480 auf Frauen (3).

Die Neuerkrankungsrate des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 95 % an allen Nierentumoren (3). Somit erkrankten im Jahr 2018 in Deutschland 14.089 Patienten an einem Nierenzellkarzinom. Davon entfielen 8.883 Diagnosen auf Männer und 5.206 auf Frauen. Männer erkrankten fast zweimal häufiger an einem Nierenzellkarzinom als Frauen.

Das mittlere Erkrankungsalter für das Nierenkarzinom lag für das Jahr 2018 bei Männern bei 68 Jahren und bei Frauen bei 71 Jahren (3). In den letzten zehn Jahren haben sich bei den Frauen und Männern die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig (3). Insgesamt ist die Erkrankungsrate der Männer beim Nierenkarzinom in etwa doppelt so hoch wie die der Frauen. Bei den Sterberaten ist bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend zu beobachten (3). Einerseits ist dies auf die zunehmend häufigere Anwendung der Sonografie und anderer schnittbildgebender Verfahren zurückzuführen, durch die die Tumoren in früheren Stadien als bisher detektiert werden. Andererseits hat die Einführung zielgerichteter Therapien zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt (14).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (Jahre 2017-2018) der Patienten mit Nierenkarzinom beträgt bei Männern 78 % und bei Frauen 76 %. Die Prognose des Nierenkarzinoms ist damit insgesamt vergleichsweise günstig (3). Dies ist u. a. auf eine frühzeitige Diagnose

zurückzuführen (14). So wurden im Zeitraum 1998-2020 neu diagnostizierte Nieren(zell)-karzinom-Patienten in Deutschland zu 39,4-59,5 % dem Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium I zugeordnet, 4,7-8,2 % dem Stadium II, 10,1-19,0 % dem Stadium III, 6,1-17,0 % dem Stadium IV (3, 15, 16).

Eine günstige Prognose besteht für Patienten, deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird, jedoch nicht für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Einer Auswertung des Tumorregisters München von 9.014 Patienten mit Nierenkarzinom (Diagnosejahrgänge 1998-2020) zufolge liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 98,5 % im UICC-Stadium I, bei 88,8 % im Stadium II, bei 73,1 % im Stadium III und bei nur noch 18,3 % im Stadium IV (15).

Das Nierenzellkarzinom gilt im Vergleich zu anderen Entitäten als schwierig zu prognostizieren (9). Aufgrund der prognostischen Unsicherheit bei der alleinigen Verwendung des Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM)-Systems soll die zusätzliche Verwendung von Risiko-Modellen eine bessere Einschätzung der Prognose ermöglichen (9). Zum jetzigen Zeitpunkt werden Risiko-Modelle lediglich bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom vor dem Einsatz einer systemischen Therapie angewendet (9). Internationale prognostische Modelle für die Entscheidung zum Einsatz einer adjuvanten Therapie beim Nierenzellkarzinom liegen derzeit nicht vor.

Klinische Symptome beim Nierenzellkarzinom

Viele Nierenzellkarzinome bleiben über einen längeren Zeitraum asymptomatisch. Bis zu 50 % dieser Tumore werden zufällig bei einer Sonografie oder einem Schnittbildverfahren entdeckt und befinden sich tendenziell eher in den frühen Stadien. Im klinischen Alltag gibt es daher kaum noch Patienten, die mit der klassischen Befundtrias: sichtbares Blut im Urin (Makrohämaturie), Flankenschmerz und tastbare Raumforderung, beim Arzt vorstellig werden (9, 14, 17).

Weitere Symptome des Nierenzellkarzinoms können allgemeine Krankheitszeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und Fieber sein (17, 18). Zudem kann es zu Veränderungen im Blutbild kommen. Bei Männern kann ein Nierenzellkarzinom zu einem Krampfaderbruch am Hoden führen (18).

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

Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

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

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

Nach Identifizierung des Primärtumors erfolgt eine Einteilung in Stadien gemäß der TNM-Klassifikation. Diese wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

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

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom mittels einer chirurgischen Resektion kurativ behandelt. Der nierenerhaltenden Operation wird hierbei der Vorzug gegenüber der radikalen Nephrektomie gegeben (9). Bei Patienten mit limitierter Metastasierung kann das Ziel verfolgt werden, die Metastasen oder den Primärtumor lokal-kurativ oder lokal-kontrollierend zu behandeln (9). Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhalten in der Regel eine palliative systemische Behandlung.

TNM-Klassifikation

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

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

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

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T: Tumorgröße und -ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T1a Tumor $\leq 4,0$ cm T1b Tumor $> 4,0$ cm, aber $\leq 7,0$ cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T2a Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm T2b Tumor > 10 cm
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3a Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus, oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem, oder Tumor infiltriert das perirenale und/oder peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3b Tumor breitet sich in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus T3c Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert Gewebe über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
N: Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (19)	

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (20).

In Abschnitt 5.1 der Fachinformation sind die Selektionskriterien der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 aufgeführt. Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassungsstudie Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko, oder mit M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED):

Intermediär-hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
 - Entweder: pT2 (Grad 4-Tumor oder sarkomatoide Histologie), N0, M0
 - Oder: pT3 (jeglichen Grades), N0, M0.

Hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
 - Entweder: pT4 (jeglichen Grades), N0, M0
 - Oder: jedes pT (jeglichen Grades), N+, M0.
- Patienten mit M1 Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED): komplette Entfernung des Primärtumors und vollständige Entfernung der Metastasen; entspricht NED.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Therapie der ersten Wahl beim Nierenzellkarzinom ist die Operation, da sie die einzige kurative Option darstellt. Bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom soll eine nierenerhaltende chirurgische Resektion des Tumors erfolgen. Patienten mit Nierenzellkarzinom werden mittels partieller oder radikaler Nephrektomie kurativ behandelt. Selbst bei Patienten im Stadium IV ohne Fernmetastasen ist eine kurativ intendierte Nephrektomie angezeigt. Liegen bei einer Erkrankung im Stadium IV Fernmetastasen vor, werden eine Nephrektomie und eine Metastasen-Resektion empfohlen, sofern eine komplette Resektabilität (R0) möglich ist (2, 9).

Trotz kurativ intendierter Entfernung des Tumors, treten bei Patienten ab Stadium II vermehrt Rezidive auf (21) und sie versterben an den Folgen der Erkrankung. Für Patienten mit erhöhtem Risiko liegt die 5-Jahres-Rezidivrate nach Nephrektomie bei etwa 40 % (21). Für Patienten mit positiven Lymphknoten werden Rezidivraten von 64 bis 80 % berichtet (22, 23).

Die meisten Rezidive des Nierenzellkarzinoms treten innerhalb von drei Jahren nach der Nephrektomie auf (43 % im ersten Jahr, 70 % innerhalb von zwei Jahren, 80 % innerhalb von drei Jahren). Das Tumorstadium spielt dabei eine wichtige Rolle für den Zeitpunkt des Wiederauftretens. Nach einer Nephrektomie liegt die Häufigkeit eines Rezidivs bei T1-Tumoren bei 7 % mit einer medianen Zeit von 38 Monaten, bei T2-Tumoren bei 26 % mit einer medianen Zeit von 32 Monaten und bei T3-Tumoren bei 39 % mit einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von 17 Monaten (24). Das relative 5-Jahres-Überleben nach Nephrektomie im Stadium I liegt bei 75-92 %, für Stadium III sinkt es auf 38-47 % und liegt für Stadium IV nur noch bei 11-12 % (25). Besonders bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen ist also das Progressionsrisiko hoch und die Überlebensraten entsprechend niedrig. Zusätzlich ist bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko für ein Rezidiv ein Wiederauftreten der Erkrankung nach Nephrektomie mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben verbunden. Daraus ergibt in dieser Population eine positive Assoziation zwischen krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (26). Da nach heutigem Stand ein Rezidiv aus mikroskopischen Tumorzellresten oder Mikrometastasen herrührt (z. B. bei positiven Lymphknoten), besteht ein hoher medizinischer Bedarf für adjuvante Therapien zur Senkung des Rezidiv-Risikos (21, 27).

Es gibt derzeit keine Belege für den Nutzen einer zielgerichteten adjuvanten Therapie. Sechs randomisierte Phase-III-Studien wurden zur Thematik der adjuvanten Therapie durchgeführt:

- Die Studie ASSURE mit Sunitinib vs. Sorafenib vs. Placebo für 1 Jahr (NCT00326898): In die Studie wurden 1.943 Patienten mit hohem Risiko (pT3, pT4 oder positiven Lymphknoten) 1:1:1 randomisiert den obigen Studienarmen zugeteilt. In der Studie ASSURE ergab sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied für das krankheitsfreie Überleben und für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (28).
- Die Studie SORCE mit Sorafenib für 1 Jahr gefolgt von Placebo für 2 Jahre vs. Sorafenib für 3 Jahre vs. Placebo für 3 Jahre (NCT00492258): In die Studie wurden 1.711 Patienten mit vollständig reseziertem Nierenkarzinom mit mittlerem oder hohem Risiko für ein Rezidiv eingeschlossen und 3:3:2 randomisiert den obigen Studienarmen zugeteilt. In der Studie SORCE konnte zwischen den Studienarmen kein Unterschied für krankheitsfreies Überleben und für das Gesamtüberleben festgestellt werden (29).
- Die Studie S-TRAC mit Sunitinib für 1 Jahr vs. Placebo (NCT00375674): In diese Studie wurden 615 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach Nephrektomie eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert den obigen Studienarmen zugeteilt. Die mediane Dauer des krankheitsfreien Überlebens war für Sunitinib signifikant länger als für Placebo, es traten jedoch mehr unerwünschte Ereignisse auf. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Erhebung noch nicht erreicht, da die Studie hinsichtlich Dauer und Patientenzahlen nicht für eine Erhebung des Gesamtüberlebens konzipiert war (30, 31).
- Die Studie EVEREST mit Everolimus für 1 Jahr vs. Placebo (NCT01120249): Die Studie randomisierte 1.545 Patienten mit Nierenzellkarzinom mit intermediärem bis

hohem Risiko 1:1 in die oben genannten Studienarme. Die Studie endete 2021, publizierte Ergebnisse zur Wirksamkeit liegen bisher nicht vor.

- Die Studie PROTECT mit Pazopanib für 1 Jahr vs. Placebo (NCT01235962): In dieser Studie wurden 1.538 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach Nephrektomie 1:1 in die obigen Studienarme randomisiert. In der Studie PROTECT zeigte sich im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (32, 33).
- Die Studie ATLAS mit Axitinib für 3 Jahre vs. Placebo (NCT01599754): In die Studie wurden 724 Patienten mit Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die sich einer Nephrektomie unterzogen hatten, keine Anzeichen einer makroskopischen Resterkkrankung oder Metastasierung aufwiesen und ein hohes Risiko für ein Rezidiv aufwiesen. Die Patienten wurden 1:1 in die oben genannten Studienarme randomisiert. Die Studie ATLAS wurde abgebrochen, da der primäre Endpunkt Krankheitsfreies Überleben nicht erreicht wurde. In einer geplanten Interimsanalyse zeigte sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied für das krankheitsfreie Überleben (34).

Mit Ausnahme von Sunitinib in der Studie S-TRAC konnte für die in den obigen Studien untersuchten Wirkstoffe keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erzielt werden, für das Gesamtüberleben konnte keine der obigen Studien einen Vorteil zeigen. Beim Nierenzellkarzinom wird daher der Einsatz von zielgerichteten Therapien zur Senkung des Rezidivrisikos im Rahmen einer adjuvanten Behandlung nicht empfohlen (2, 9).

Eine Chemotherapie mit den gebräuchlichen zytotoxischen bzw. zytostatischen Substanzen zeigt beim Nierenzellkarzinom nur eine geringe Wirksamkeit. Somit sind die Voraussetzungen für ihre Verwendung in der adjuvanten Therapie nicht gegeben (9).

Unter Berücksichtigung der aktuellen deutschen Empfehlungen gab es für Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bislang keine Therapieoption für die Adjuvanz (9).

Es besteht also ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen für eine adjuvante Therapie mit dauerhaftem klinischem Nutzen und potenziell kurativer Wirkung. Besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv (35, 36) ist eine adjuvante Therapie von hoher Relevanz, um das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitor-basierten Therapien, wie beispielsweise Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib, konnte in späteren Therapielinien die Überlebensprognose für Patienten mit Nierenzellkarzinom bereits deutlich verbessern (20, 37). Pembrolizumab zeigte nun als erster Wirkstoff auch in der adjuvanten Situation patientenrelevante Vorteile. Die Behandlung mit Pembrolizumab führte bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit

erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und der Zeit bis zur ersten Folgetherapie im Vergleich zu Placebo. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 ein positiver Effekt (Hazard Ratio [HR] = 0,52; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,31; 0,86]; $p = 0,011$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 96,6 % im Interventionsarm und bei 93,5 % im Kontrollarm. Für das Krankheitsfreie Überleben zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,80]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Rate für das Krankheitsfreie Überleben 85,5 % im Interventionsarm und 76,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 78,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm. Im Interventionsarm traten bei 18,3 % der Patienten Fernmetastasen auf, im Kontrollarm war dies bei 26,9 % der Patienten der Fall. Lokale Rezidive traten bei 3,4 % der Patienten im Interventionsarm und bei 6,4 % der Patienten im Kontrollarm auf. Insbesondere die beobachteten erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben mit einhergehender Senkung des Sterberisikos spiegeln neben der langfristigen Rezidivfreiheit und der damit verbundenen Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen den hohen patientenrelevanten Nutzen wider.

Eine Folgetherapie stellt eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie und zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90]; $p = 0,008$) von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Hinsichtlich Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren keine signifikanten Effekte zu erkennen. Im vorliegenden kurativen Setting kann während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms bereits der Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo als Erfolg angesehen werden. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen ergaben sich jedoch keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 564 steht im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine im Vergleich zu Placebo wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms darstellt. Aufgrund der Studiendaten wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

(DGHO), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO), der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Pembrolizumab bereits als eine Therapieoption für operable Nierenzellkarzinom-Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv (nach Studiendefinition) aufgeführt (2, 38-40). Durch diese Empfehlungen ist bereits der aktuelle Stellenwert der adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Pembrolizumab nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen in der Therapielandschaft ersichtlich.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen somit erstmals eine äußerst wirksame adjuvante Therapie in Form eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um das Patientenkollektiv mit Nierenzellkarzinom. Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur begrenzt zur Verfügung bzw. sind nur teilweise öffentlich zugänglich. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich auf Tumoren der Niere (ICD-10 C64). Zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Nierenzellkarzinome. Darüber hinaus kommen für die Zielpopulation nur Patienten infrage, bei denen eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab angezeigt ist. Dies sind in der Regel alle Patienten, die nach Nephrektomie und ggf. Metastasen-Resektion (für M1-Patienten) komplett tumorfrei waren und bei denen ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Niere sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst, die aus der Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 stammen (3). Einen umfassenden Überblick zur Prävalenz und Inzidenz des Nierenkarzinoms bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten

(ZfKD) des RKI (41). Diese Daten werden daher im Folgenden zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen.

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

Inzidenz						
	2017		2018		Prognose für 2022	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.070	5.410	9.350	5.480	9.300	5.200
Rohe Erkrankungsrate ^a	22,2	12,9	22,9	13,0	22,4	12,4
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	15,2	7,5	15,4	7,6	14,7	7,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	68	72	68	71	-	-
Mortalität						
	2017		2018		2019	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	3.155	1.985	3.108	1.931	3.230	1.920
Rohe Sterberate ^a	7,7	4,7	7,6	4,6	7,9	4,6
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	4,6	2,0	4,5	1,9	4,5	1,8
Mittleres Sterbealter ^c	76	80	76	80	77	81
Prävalenz und Überlebensraten						
	5 Jahre		10 Jahre			
	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Prävalenz	35.900	21.200	62.200	37.400		
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^d	67 (66-70)	67 (62-72)	51 (50-53)	52 (54/62)		
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^d	78 (75-81)	78 (70-81)	71 (70-74)	70 (63-81)		
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (3)						

Beim Auftreten von Tumoren in der Niere zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede (siehe Tabelle 3-3). So erkranken Männer fast zweimal häufiger an Tumoren der Niere als Frauen (siehe Abbildung 1) (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei ca. 68 Jahren und bei Frauen bei ca. 71 Jahren (Erfassungsjahr 2018). Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten hingegen sind bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

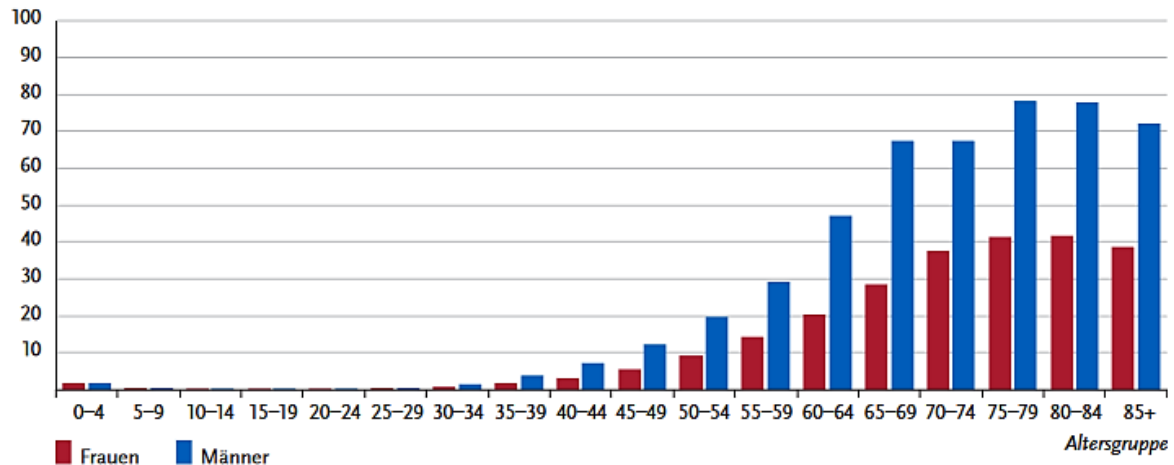


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 erkrankten 14.830 Personen an einem Tumor der Niere, wovon etwa zwei Drittel Männer waren (Männer: 9.350; Frauen: 5.480) (siehe Tabelle 3-3).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere (ICD-10 C64) in Deutschland bei den Männern 35.900 und bei den Frauen 21.200 (siehe Tabelle 3-3). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 57.100.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch 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 2023-2027 geschätzt. Danach werden anhand dieser Annahmen und anhand der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) vorausgerechneten Bevölkerungszahlen die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2023-2027 berechnet. Als Grundlage für diese Schätzung dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Niere der letzten elf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2018, alle Altersklassen

Jahr	Geschlecht	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2008	Weiblich	14,1	5.901	50,0	20.926
	Männlich	23,8	9.565	85,2	34.253
2009	Weiblich	14,5	6.052	51,5	21.482
	Männlich	24,4	9.785	88,4	35.455
2010	Weiblich	14,7	6.118	53,3	22.212
	Männlich	24,3	9.743	90,2	36.180
2011	Weiblich	13,9	5.700	53,8	22.394
	Männlich	24,7	9.672	90,2	36.260
2012	Weiblich	14,3	5.866	54,3	22.328
	Männlich	24,9	9.806	92,7	36.521
2013	Weiblich	13,7	5.637	53,9	22.204
	Männlich	24,2	9.555	92,5	36.607
2014	Weiblich	13,5	5.562	52,9	21.881
	Männlich	24,5	9.713	91,7	36.514
2015	Weiblich	13,3	5.522	51,6	21.515
	Männlich	24,1	9.700	90,3	36.589
2016	Weiblich	13,4	5.585	51,3	21.457
	Männlich	23,5	9.554	90,0	36.632
2017	Weiblich	12,9	5.410	50,5	21.183
	Männlich	22,2	9.070	88,2	36.032
2018	Weiblich	13,0	5.479	50,3	21.163
	Männlich	22,9	9.354	87,6	35.902

Jahr	Geschlecht	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0-≥ 85 Jahre b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0-≥ 75 Jahre ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: (41)					

Veränderung der Inzidenz

In den letzten elf Jahren haben sich bei den Frauen und Männern die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig (41).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2023-2027 wird sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern von einer stabilen Inzidenz ausgegangen (41, 42). Da für die Jahre 2019-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2023-2027 auf einer Extrapolation der Daten für die Jahre 2008-2018 (siehe Tabelle 3-4). Da die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 ($R^2 = 0,803$ für Frauen und $R^2 = 0,414$ für Männer) führt (42), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Inzidenzentwicklung auszugehen. Als bestmögliche Annäherung an eine möglichst realistische Inzidenzentwicklung wird die vom ZfKD zuletzt verfügbare veröffentlichte geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate aus dem Jahr 2018 herangezogen und als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen.

Diese betragen:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (2018): 13,0/100.000 Personen

Rohe Inzidenzrate für Männer (2018): 22,9/100.000 Personen

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2023-2027) wird anhand der konstanten rohen Inzidenzrate und der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) veröffentlichten oder vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet (siehe Tabelle 3-5).

Veränderung der Prävalenz

Bei den 5-Jahres-Prävalenzen wird von gleichbleibenden Raten bei Frauen und Männern ausgegangen (41, 42). Für die Schätzung der Prävalenz in den Jahren 2023-2027 wird, basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2008-2018, auf die Jahre 2023-2027 extrapoliert. Da die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 ($R^2 = 0,076$ für Frauen und $R^2 = 0,017$ für Männer) führt (42), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Prävalenzentwicklung auszugehen. Als bestmögliche Annäherung an eine möglichst realistische

Prävalenzentwicklung wird die vom ZfKD zuletzt verfügbare veröffentlichte geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenzrate aus dem Jahr 2018 herangezogen und als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen.

Diese betragen:

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen (2018): 50,3/100.000 Personen

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer (2018): 87,6/100.000 Personen

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

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für die Jahre 2019 bis 2022 und die folgenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1), alle Altersklassen	Inzidenz ^a (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^b (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^b (Fallzahl)
2019	Weiblich	42.129 ^c	13,0	5.477	50,3	21.191
	Männlich	41.038 ^c	22,9	9.398	87,6	35.949
2020	Weiblich	42.129 ^c	13,0	5.477	50,3	21.191
	Männlich	41.027 ^c	22,9	9.395	87,6	35.939
2021	Weiblich	42.247	13,0	5.492	50,3	21.250
	Männlich	41.211	22,9	9.437	87,6	36.101
2022	Weiblich	42.274	13,0	5.496	50,3	21.264
	Männlich	41.254	22,9	9.447	87,6	36.139
2023	Weiblich	42.281	13,0	5.497	50,3	21.267
	Männlich	41.276	22,9	9.452	87,6	36.158
2024	Weiblich	42.268	13,0	5.495	50,3	21.261
	Männlich	41.277	22,9	9.452	87,6	36.159
2025	Weiblich	42.234	13,0	5.490	50,3	21.244
	Männlich	41.257	22,9	9.448	87,6	36.141
2026	Weiblich	42.178	13,0	5.483	50,3	21.216
	Männlich	41.215	22,9	9.438	87,6	36.104
2027	Weiblich	42.102	13,0	5.473	50,3	21.177
	Männlich	41.153	22,9	9.424	87,6	36.050

a: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0-≥ 85 Jahre
b: Im ZfKD dargestellte Altersgruppen: 0-≥ 75 Jahre
c: Bevölkerungszahl des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) für die Jahre 2019 und 2020 auf Basis des Zensus 2011; Stand: 30.12.2021
Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz und Prävalenz bei Männern und Frauen stabil bleiben.
G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quellen: (41, 43, 44)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab (Gesamte Zielpopulation)	1.722-2.239	1.518-1.973
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (42)		

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

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

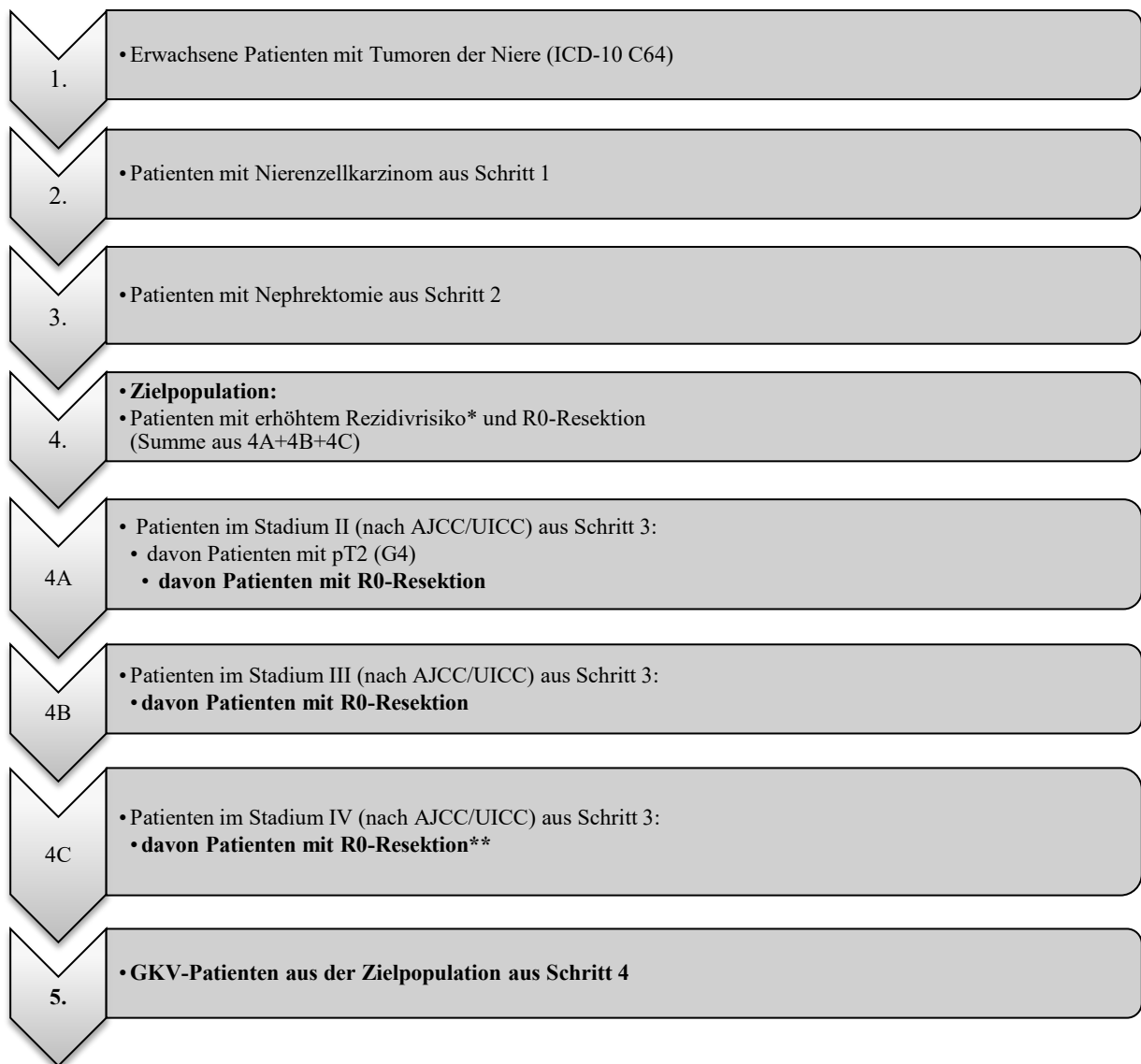


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

* Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko gemäß den Selektionskriterien in Abschnitt 5.1 der Fachinformation

** R0-Resektion bedeutet vollständige Tumorfreiheit (vollständige Entfernung des Primärtumors und ggf. auch vollständige Resektion der Metastasen)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; pT: Primärtumor; R: Residualtumor; UICC: Union for International Cancer Control

1. Erwachsene Patienten mit Tumoren der Niere

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Tumoren der Niere, die im Jahr 2022 zu behandeln sind, wird analog zur Hochrechnung der Inzidenzraten (siehe Abschnitt 3.2.3) die prognostizierte Inzidenz auf Basis der Raten für die

Erwachsenenpopulation (20 bis \geq 85 Jahre) für das Jahr 2022 herangezogen (siehe Tabelle 3-7) (41-44).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland in den Jahren 2008-2018; Alterseinschränkung: 20- bis \geq 85-Jährige

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)
2008	Weiblich	17,1	5.843
	Männlich	29,6	9.523
2009	Weiblich	17,5	5.993
	Männlich	30,2	9.729
2010	Weiblich	17,7	6.074
	Männlich	30,0	9.696
2011	Weiblich	16,7	5.649
	Männlich	30,5	9.626
2012	Weiblich	17,1	5.800
	Männlich	30,7	9.756
2013	Weiblich	16,4	5.594
	Männlich	29,8	9.519
2014	Weiblich	16,2	5.512
	Männlich	30,1	9.665
2015	Weiblich	15,9	5.462
	Männlich	29,7	9.648
2016	Weiblich	16,1	5.529
	Männlich	29,0	9.508
2017	Weiblich	15,5	5.354
	Männlich	27,4	9.008
2018	Weiblich	15,7	5.428
	Männlich	28,2	9.314

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (41, 43, 44)

Für die Schätzung der Inzidenzraten für das Jahr 2022 werden neben der linearen Regression die vom RKI veröffentlichten Inzidenzprognosen für das Jahr 2022 herangezogen. Diese werden für Männer mit 9.300 und für Frauen mit 5.200 Neuerkrankungen im Jahr 2022 prognostiziert (siehe Tabelle 3-3) (3). Für die Hochrechnung der Inzidenz anhand der linearen Regression wird bei Frauen und Männern von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen (41, 42). Da für die Inzidenzprognosen die lineare Regression als Extrapolationsmodell nur zu einem geringen Bestimmtheitsmaß R^2 ($R^2 = 0,812$ für Frauen und $R^2 = 0,386$ für Männer) führt

(42), ist von einer geringen Güte dieses Regressionsmodells zur Vorhersage der Inzidenzentwicklung auszugehen. Die Inzidenzprognose für das Jahr 2022 basiert auf der aktuellen vom ZfKD veröffentlichten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzrate aus dem Jahr 2018, die als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen wird (siehe Tabelle 3-7).

Diese betragen:

Rohe Inzidenzrate für 20- bis \geq 85-jährige Frauen (2018): 15,7/100.000 Personen

Rohe Inzidenzrate für 20- bis \geq 85-jährige Männer (2018): 28,2/100.000 Personen

Die Inzidenz (Fallzahl) für das Jahr 2022 wird anhand der konstanten rohen Inzidenzrate aus dem Jahr 2018 und der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) vorausberechneten Bevölkerungszahl für Erwachsene berechnet (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Inzidenz von Tumoren der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland für das Jahr 2022

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl der Erwachsenen in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) ^a	Inzidenz (Fallzahl)
2022	Weiblich	35.521 ^a	15,7 ^a	5.577
	Männlich	34.165 ^a	28,2 ^a	9.635
	Gesamt			15.211
<p>a: Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz bei Frauen und Männern stabil bleiben. G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</p> <p>Quellen: (3, 41-44)</p>				

Durch diese Berechnungen ergeben sich die in Tabelle 3-9 dargestellten Patientenzahlen mit Tumoren der Niere. Die Zahlen der eigenen Inzidenzhochrechnung sind mit einer geringen Unsicherheit behaftet, da lediglich Patienten ab dem 20. Lebensjahr berücksichtigt werden. Die 18- und 19-Jährigen fallen somit aus der Betrachtung heraus, was zu einer leichten Unterschätzung der unteren Grenze der Zielpopulation führen kann.

Zusätzlich wird die vom RKI für 2022 prognostizierte Anzahl von 14.500 Patienten mit einer Neuerkrankung des Nierenkarzinoms berücksichtigt (3). Die Zahl des RKI stellt eine geringfügige Überschätzung dar, da hier alle Altersgruppen (0- \geq 85 Jahre) enthalten sind (3).

Aus der eigenen Inzidenzhochrechnung und der Prognose des RKI wird eine Spanne gebildet. Diese Spanne stellt die bestmögliche Näherung an die Erwachsenenpopulation dar.

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

	Inzidenz (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Jahr	2022
Patienten mit Tumoren der Niere	14.500 - 15.211
Quelle: siehe Tabelle 3-8 und (3, 42)	

2. Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der vom RKI veröffentlichte prozentuale Anteil an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in Deutschland für die Jahre 2017 und 2018 beträgt 95 % (3). Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich die in Tabelle 3-10 dargestellte Anzahl an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom für das Jahr 2022.

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Jahr	Anteil an Patienten mit Nierenzellkarzinom (%) (ggf. Spanne Minimum-Maximum)	Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
2022	95,0	13.775 - 14.451
Quelle: (3, 42)		

Für das Jahr 2022 wurden bisher noch keine belastbaren Daten zum prozentualen Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom veröffentlicht. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Tumorarten innerhalb der Nierentumoren in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert hat.

3. Patienten mit Nephrektomie

In diesem Schritt wird kalkuliert, bei wie vielen Nierenzellkarzinom-Patienten eine Nephrektomie erfolgt. Zur Kuration soll beim lokalisierten Nierenzellkarzinom eine chirurgische Resektion erfolgen (9). Zur Einleitung einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab ist eine R0-Resektion dabei das Operationsziel (20). Zur Ermittlung des Anteils der vollständigen oder partiellen Nephrektomie liegen Daten verschiedener Länderregister vor (siehe Tabelle 3-11).

Das klinische Krebsregister Brandenburg-Berlin zeigt in seinem aktuellem Bericht aus dem Jahr 2017 einen Anteil von 76,70 % der Patienten mit Nierenkrebs auf, die eine vollständige oder partielle Nephrektomie erhalten haben (45). Das klinische Krebsregister Sachsen 2019 legte Daten von 861 Patienten mit vollständiger oder partieller Nephrektomie aus 1.086 Patienten mit Nierenkrebs zugrunde, auf dessen Basis sich ein Anteil von 79,28 % berechnen lässt (46). Das klinische Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern dokumentierte Daten von 4.204 Patienten im Zeitraum 2008-2018, von denen sich 3.661 Patienten einer alleinigen vollständigen oder partiellen Nephrektomie unterzogen hatten (47). Dies entspricht einem Anteil von 87,10 %. Eine deutschlandweite Kennzahlenauswertung aus dem Jahr 2019

der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) verweist auf insgesamt 1.131 Patienten aus 14 zertifizierten Nierenkrebszentren, bei denen im Jahr 2019 eine Erstdiagnose mit Nierenkrebs erfolgte (48). Eine vollständige oder partielle Nephrektomie wurde bei 1.023 dieser Patienten durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 90,45 %.

Tabelle 3-11: Angaben zur Häufigkeit von Operationen aus klinischen Krebsregistern in Deutschland

Bundesland	Patienten mit Operation (%)	Anzahl Patienten	Jahr
Berlin-Brandenburg	76,70 ^{a,b}	801	2017
Sachsen	79,28 ^{a,c}	1.086	2019
Mecklenburg-Vorpommern	87,10 ^{d,e}	4.204	2008-2018
Deutschlandweites Krebsregister der DKG	90,45 ^{a,f}	1.131	2019

a: Vollständige und partielle Nephrektomie
b: Eigene Berechnung (614 von 801 Patienten mit vollständiger/partieller Nephrektomie)
c: Eigene Berechnung (861 von 1.086 Patienten mit vollständiger/partieller Nephrektomie)
d: Keine Angabe zur Art der Operation
e: Eigene Berechnung (3.661 von 4.204 Patienten mit alleiniger Operation)
f: Eigene Berechnung (1.023 von 1.131 Patienten mit vollständiger/partieller Nephrektomie)
DKG: Deutsche Krebsgesellschaft
Quellen: (45-48)

Die ermittelten und dargestellten Werte sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da jeweils ein geringer Anteil an Patienten mit erfasst wird, der an einer anderen Tumorerkrankung der Niere als dem Nierenzellkarzinom leidet. Dieser Anteil von 4 % (3) ist jedoch sehr gering und es wird davon ausgegangen, dass die Nephrektomierate davon nicht beeinflusst wird. Ebenfalls ist bei Berücksichtigung der verfügbaren Daten unklar, ob die Patienten neben ihrer Operation noch eine weitere Therapie (systemisch und/oder Bestrahlung) erhalten hatten. Solche Patienten kämen für eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nicht infrage. Der genaue Anteil lässt sich mithilfe aller Krebsregisterdaten jedoch nicht abbilden. Das klinische Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern zeigt einen Anteil von 87,10 % der Patienten mit Nierenkrebs, der ausschließlich eine Operation erhalten hatte (47). Hierbei ist wiederum die Art der Operation nicht genau benannt. Dieser Anteil liegt in der Größenordnung der Anteile der klinischen Krebsregister Berlin-Brandenburg, Sachsen und der DKG, weshalb lediglich von einer geringen Überschätzung der Nephrektomierate ausgegangen wird.

Entsprechend diesen Annahmen ergibt sich für das Jahr 2022 folgende Spanne an nephrektomierten Patienten (siehe Tabelle 3-12):

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Nephrektomie im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Nephrektomie	76,70 - 90,45	10.565 - 13.071
Quellen: (42, 45-48)		

4. Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko und R0-Resektion

Eine kurative Behandlung der Patienten kann erfolgen, wenn der Primärtumor und ggf. die vorhandenen Metastasen komplett entfernt werden können und der Patient damit tumorfrei ist. Bei Patienten mit Stadium I und teilweise Stadium II ist eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab nicht angezeigt, da das Rezidivrisiko als gering eingestuft wird. Bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (49-51) kommt eine adjuvante Therapie infrage. Die Zielpopulation für die adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms umfasst gemäß Zulassungsstudie KEYNOTE 564 Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko, oder mit M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED) entsprechend der TNM-Klassifikationen:

Intermediär-hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
 - Entweder: pT2 (Grad 4-Tumor oder sarkomatoide Histologie), N0, M0 (entspricht einer Teilmenge des Stadiums II)
 - Oder: pT3 (jeglichen Grades), N0, M0 (entspricht einer Teilmenge des Stadiums III).

Hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
 - Entweder: pT4 (jeglichen Grades), N0, M0 (entspricht einer Teilmenge des Stadiums IV)
 - Oder: jedes pT (jeglichen Grades), N+, M0 (entspricht einer Teilmenge der Stadien III und IV).
- Patienten mit M1 Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED): komplette Entfernung des Primärtumors und vollständige Entfernung der Metastasen; entspricht NED.

In der Gesamtheit der Patienten der Risikogruppen (intermediär-hoch und hoch) bildet die Zielpopulation für Pembrolizumab folgende AJCC-/UICC-Stadien ab:

- Stadium II: nur Patienten mit pT2 (Grad 4 oder sarkomatoide Histologie), N0, M0,
- Stadium III: komplett,
- Stadium IV: komplett.

Entsprechend dieser Stadieneinteilung wird der Schritt 4 in der Herleitung der Zielpopulation in folgende Teilschritte aufgeteilt:

Schritt 4A:

- Patienten mit Stadium II
 - davon Patienten mit pT2 (Grad 4 oder sarkomatoide Histologie), N0, M0
 - davon Patienten mit R0-Resektion

Schritt 4B:

- Patienten mit Stadium III
 - davon Patienten mit R0-Resektion

Schritt 4C:

- Patienten mit Stadium IV
 - davon Patienten mit R0-Resektion.

Schritt 4A

Patienten mit Erstdiagnose im Stadium II

Für Schritt 4A wird zunächst der Anteil der nephrektomierten Patienten errechnet, bei denen im Betrachtungsjahr 2022 eine Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium II (AJCC/UICC) erfolgte.

Der Jahresbericht des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2020 liefert nach UICC gruppierte Daten zu 3.888 (teil-) nephrektomierten Patienten aus der landesspezifischen Kohorte (4.204 Patienten) an neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen der Niere (nach ICD-10 C64) im Zeitraum 2008 bis 2018 (47). Davon wiesen 54,30 % das Stadium I, 5,92 % das Stadium II, 16,80 % das Stadium III und 8,38 % das Stadium IV auf. Es wird angenommen, dass sich die 14,6 % der Patienten ohne Stadienzuordnung ebenfalls entsprechend der beobachteten Anteile auf die vier Stadien verteilen.

Außerdem zeigt die oben angeführte Kennzahlenauswertung aus dem Jahr 2019 der DKG auf, dass von 1.023 nephrektomierten Patienten 70,28 % (719 Patienten) dem Stadium I, 7,43 % (76 Patienten) dem Stadium II, 16,52 % (169 Patienten) dem Stadium III und 5,77 % (59 Patienten) dem Stadium IV zugeordnet wurden.

Entsprechend dieser Auswertungen ergibt sich für das Jahr 2022 folgender Anteilsspanne an nephrektomierten Patienten mit Stadium II (siehe Tabelle 3-13):

Tabelle 3-13: Prozentuale Anteile der Patienten mit Stadium II an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Stadium II an nephrektomierten Patienten	5,92 - 7,43	625 - 971
Quellen: (42, 47, 48)		

Patienten mit pT2 (Grad 4)-Tumoren

Von den Patienten im Stadium II wird in einem weiteren Schritt der Anteil der Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko errechnet. Dies sind solche Patienten, bei denen ein pT2 (G4 oder sarkomatoide Histologie)-Tumor, N0 und M0 (AJCC/UICC) diagnostiziert wurde, d. h. der Primärtumor weist eine Größe von > 7 cm und einen hohen Grad an undifferenziertem Gewebe auf. Das Vorliegen einer sarkomatoiden Histologie ist ebenfalls dieser Patientengruppe zugeordnet. Als Grundlage für den Anteilswert von pT2 (G4)-Tumoren an Stadium II kann eine retrospektive Analyse aus der US-amerikanischen SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) bestehend aus bevölkerungsbasierten Daten nationaler Krebsregister herangezogen werden. Die Datenbank spiegelt 28 % der US-Bevölkerung wider und wird einmal jährlich aktualisiert sowie einer Qualitätskontrolle unterzogen. Bei allen 3.662 geführten Patienten wurde im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2012 ein Nierenzellkarzinom nach ICD-O-3 (C64.9) diagnostiziert. Die retrospektive Analyse des SEER-Programms identifizierte 2.074 Patienten, die den Stadien pT2aN0M0 und pT2bN0M0 zugeordnet wurden, davon wiesen 151 Patienten Grad 4-Tumoren auf (52). Dies entspricht einem Anteilswert von 7,28 % der Patienten mit Stadium II (siehe Tabelle 3-14). Der Anteil für Tumore mit sarkomatoider Histologie liegt nach He et al. 2020 für pT2-Tumore bei 0,43 % (52). Inwiefern sich jedoch eine sarkomatoide Histologie und der Differenzierungsgrad G4 überschneiden, geht aus dieser Publikation nicht hervor. Aufgrund der sehr geringen Anteile für sarkomatoide Tumore werden diese in der Herleitung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt. Dadurch liegt für diesen Berechnungsschritt eine geringfügige Unterschätzung der Patientenzahlen vor, da sarkomatoide Tumoren dabei nicht erfasst sind.

Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko (pT2 [Grad 4]-Tumore) an Stadium II im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Nephrektomierte Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko (pT2 [Grad 4]-Tumore) im Stadium II	7,28	46 - 71
pT: Primärtumor Quellen: (42, 52)		

R0-Resektion bei Patienten mit pT2 (Grad 4)-Tumoren

Ein weiteres Kriterium für die Eignung zur adjuvanten Therapie ist die postoperative Tumorfreiheit der Patienten, der R0-Resektionsstatus. Im nächsten Schritt wird der Anteil der Patienten ermittelt, der einen R0-Resektionsstatus aufzeigt, d. h. bei dem die Resektionsränder einen negativen Tumorbefund aufweisen bzw. kein Residualtumor mehr vorliegt. Der Jahresbericht des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern 2020 liefert nach UICC gruppierte Daten zum Resektionsstatus aus der landesspezifischen Kohorte (4.204 Patienten) an neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen der Niere (nach ICD-10 C64) im Zeitraum 2008 bis 2018 (47). Von den nephrektomierten Patienten im Stadium II konnte bei 98,70 % eine R0-Resektion erzielt werden. Da keine Daten gruppiert nach R0-Resektion und nach Differenzierungsgrad des Tumorgewebes identifiziert werden konnten, und da davon ausgegangen wird, dass sich der Anteil der R0-Resektionen über alle Differenzierungsgrade hinweg gleich verteilt, wird der Anteilswert von 98,70 % für die weitere Herleitung herangezogen. Entsprechend dieser Auswertung ergibt sich für das Jahr 2022 folgender Anteil an nephrektomierten Patienten mit pT2 (Grad 4) und R0-Resektion (siehe Tabelle 3-15):

Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der R0-Resektion an Patienten mit intermediär-hohem Rezidivrisiko im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
R0-Resektion bei Patienten mit pT2 [Grad 4]-Tumoren	98,70	45 - 70
pT: Primärtumor Quellen: (42, 47)		

Aus der Gesamtheit aller Patienten mit Stadium II ergeben sich für das Jahr 2022 45 - 70 Patienten, die ein intermediär-hohes Risiko (pT2 [Grad 4]-Tumore) aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht werden kann.

Schritt 4B*Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III*

Für Schritt 4B, den Anteil an nephrektomierten Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III, liegen ebenfalls veröffentlichte Zahlen der DKG aus dem Jahr 2019 und des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern zum Zeitraum 2008-2018 vor (47, 48).

Die oben angeführte Kennzahlauswertung der DKG zeigt, dass von 1.023 nephrektomierten Patienten 16,52 % (169 Patienten) dem Stadium III zugeordnet werden.

Die Zahlen des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern 2020 zeigen Daten aus den Jahren 2008-2018 von 3.888 (teil-) nephrektomierten Patienten (47). Davon wiesen 16,80 % das Stadium III auf.

Alle Patienten mit Stadium III weisen entsprechend der Risikoeinstufung der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 ein intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko auf. Deshalb wird die komplette Patientengruppe mit Stadium III für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen. Entsprechend dieser Auswertung ergibt sich für das Jahr 2022 folgende Anteilsspanne an nephrektomierten Patienten mit Stadium III (siehe Tabelle 3-16):

Tabelle 3-16: Prozentualer Anteil der Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten	16,52 - 16,80	1.745 - 2.196
Quellen: (42, 47, 48)		

R0-Resektion bei Patienten mit Stadium III

Die Eignung zur adjuvanten Therapie spiegelt sich, wie oben angeführt, in der postoperativen Tumorfreiheit der Patienten, dem R0-Resektionsstatus, wider. In einem weiteren Schritt wird der Anteil der nephrektomierten Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III und einem R0-Resektionsstatus aus dem vorherigen Schritt ermittelt. Der Jahresbericht des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2020 liefert nach UICC gruppierte Daten zum Resektionsstatus aus der landesspezifischen Kohorte (4.204 Patienten) an neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen der Niere (nach ICD-10 C64) im Zeitraum 2008 bis 2018 (47). Von den nephrektomierten Patienten im Stadium III wiesen 89,89 % eine R0-Resektion auf. Entsprechend dieser Auswertung ergibt sich für das Jahr 2022 folgender Anteil an nephrektomierten Patienten mit Stadium III mit R0-Resektion (siehe Tabelle 3-17):

Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der R0-Resektion bei Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes und hohes Rezidivrisiko) im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
R0-Resektion bei Patienten mit Stadium III (intermediär-hohes und hohes Rezidivrisiko)	89,89	1.569 - 1.974
Quellen: (42, 47)		

Aus der Gesamtheit aller Patienten mit Stadium III ergeben sich für das Jahr 2022 1.569 - 1.974 Patienten, die ein intermediär-hohes bis hohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht werden kann.

Schritt 4C

Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV

Für den Anteil an nephrektomierten Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV liegen ebenfalls veröffentlichte Zahlen der DKG aus dem Jahr 2019 vor (48). Die oben angeführte Kennzahlenauswertung der DKG zeigt auf, dass von 1.023 nephrektomierten Patienten 5,77 % (59 Patienten) dem Stadium IV zugeordnet werden.

Der Jahresbericht des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2020 liefert Daten aus der landesspezifischen Kohorte (4.204 Patienten) an neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen der Niere (nach ICD-10 C64) im Zeitraum 2008 bis 2018 (47). Von 3.888 (teil-) nephrektomierten Patienten wiesen 326 Patienten das Stadium IV auf. Dies entspricht einem Anteil von 8,38 %.

Alle Patienten mit Stadium IV weisen entsprechend der Risikoeinstufung der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 ein hohes Rezidivrisiko auf. Deshalb wird die komplette Patientengruppe mit Stadium IV für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen. Entsprechend dieser Auswertung ergibt sich für das Jahr 2022 folgende Anteilsspanne an nephrektomierten Patienten mit Stadium IV (siehe Tabelle 3-18):

Tabelle 3-18: Prozentualer Anteil der Patienten mit Stadium IV (intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
Patienten mit Stadium IV (hohes Rezidivrisiko) an nephrektomierten Patienten	5,77 - 8,38	610 - 1.095
Quellen: (42, 47, 48)		

R0-Resektion bei Patienten mit Stadium IV

Die Eignung zur adjuvanten Therapie spiegelt sich, wie oben angeführt, in der postoperativen Tumorfreiheit der Patienten, dem R0-Resektionsstatus, wider. In einem weiteren Schritt wird der Anteil der nephrektomierten Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV und einem R0-Resektionsstatus aus Schritt 4C ermittelt. Der Jahresbericht des klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2020 liefert UICC-gruppierete Daten zum Resektionsstatus aus der landesspezifischen Kohorte (4.204 Patienten) an neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen der Niere (nach ICD-10 C64) im Zeitraum 2008 bis 2018 (47). Von den nephrektomierten Patienten im Stadium IV wiesen 17,79 % eine R0-Resektion auf. Entsprechend dieser Auswertung ergibt sich für das Jahr 2022 folgender Anteil an nephrektomierten Patienten mit Stadium IV und R0-Resektion (siehe Tabelle 3-19):

Tabelle 3-19: Prozentualer Anteil der R0-Resektion bei Patienten mit Stadium IV (hohes Rezidivrisiko) im Betrachtungsjahr 2022

2022	Anteil (%) (ggf. Spanne Minimum- Maximum)	Anzahl der Patienten (ggf. Spanne Minimum- Maximum)
R0-Resektion ^a bei Patienten mit Stadium IV (hohes Rezidivrisiko)	17,79	108 - 195
a: R0-Resektion bedeutet vollständige Tumorfreiheit (vollständige Entfernung des Primärtumors und ggf. auch vollständige Resektion der Metastasen) Quellen: (42, 47)		

Patienten mit erfolgreicher Metastasektomie und kompletter Tumorfreiheit sind nach medizinischem Verständnis im Anteil der Patienten mit R0-Resektion enthalten (53). Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation – neben Patienten mit Fernmetastasen (M1) auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung (pT4 [jeglichen Grades]) ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Da unklar ist, wann genau die Metastasektomie bei M1-Patienten erfolgte, ist der Anteil von 17,79 % mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Es könnten ebenfalls Patienten mit berücksichtigt worden sein, bei denen eine Metastasektomie > 1 Jahr nach Nephrektomie erfolgte. Diese Patienten würden für eine Behandlung von Pembrolizumab nicht mehr infrage kommen. Somit könnte eine leichte Überschätzung des Anteilswertes vorliegen. Außerdem erfolgten keine Angaben zum Anteil der unvollständigen Metastasektomien. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollten Metastasektomien vor allem dann erwogen werden, wenn eine komplette Resektabilität möglich ist (2, 9). Nur solche Patienten, die nach Metastasektomie komplett tumorfrei sind, kommen für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage. Dies könnte zu einer leichten Überschätzung des Anteilswertes führen.

Aus der Gesamtheit aller Patienten mit Stadium IV ergeben sich für das Jahr 2022 108 - 195 Patienten, die ein hohes Risiko für ein Rezidiv aufweisen und bei denen eine R0-Resektion und somit Tumorfreiheit erreicht werden kann.

In der folgenden Tabelle 3-20 ist die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 4A + 4B + 4C dargestellt. Dies sind diejenigen Patienten, die für eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab im Jahr 2022 infrage kommen.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Anzahl der Patienten, die für die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab im Jahr 2022 infrage kommen (Schritte 4A + 4B + 4C)

2022	Anzahl der Patienten aus den Schritten 4A, 4B und 4C (ggf. Spanne Minimum-Maximum)
Schritt 4A: Patienten mit Erstdiagnose mit pT2 (Grad 4) und R0-Resektion (intermediär-hohes Rezidivrisiko)	45 - 70
Schritt 4B: Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III und R0-Resektion (intermediär-hohes und hohes Rezidivrisiko)	1.569 - 1.974
Schritt 4C: Patienten, mit Erstdiagnose im Stadium IV und R0-Resektion ^a (hohes Rezidivrisiko)	108 - 195
Summe: Schritt 4A + 4B + 4C	1.722 - 2.239
a: R0-Resektion bedeutet vollständige Tumorfreiheit (vollständige Entfernung des Primärtumors und ggf. auch vollständige Resektion der Metastasen) pT: Primärtumor Quelle: (42)	

Die Zielpopulation von Pembrolizumab sind Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, bei denen eine R0-Resektion und komplette Tumorfreiheit erreicht werden kann. Für das Jahr 2022 wird die Zielpopulation mit 1.722 - 2.239 Patienten prognostiziert.

5. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland waren im Jahr 2020 insgesamt 73,27 Millionen Menschen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (54). Bei einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83,16 Millionen im Jahr 2020 bedeutet dies, dass der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation 88,12 % beträgt (44). Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen wurden demnach die oben ermittelten Patientenzahlen mit dem Faktor 0,8812 multipliziert (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Anteil der Patienten in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.155.031
GKV-Versicherte	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte (%)	88,12
Quellen: (42, 44, 54) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-22 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Nierentumor und den unter 2. bis 5. ermittelten Anteilen, die für Tabelle 3-6 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-22: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n) im Jahr 2022	Referenz
1.) Patienten mit Nierentumor (ICD-10 C64)	-	14.500 - 15.211	Siehe Tabelle 3-9 (Quelle: eigene Hochrechnung)
2.) Anteil aus 1.) Patienten mit Nierenzellkarzinom	95,00	13.775 - 14.451	Siehe Tabelle 3-10
3.) Anteil aus 2.) Patienten mit Nephrektomie	76,70 - 90,45	10.565 - 13.071	Siehe Tabelle 3-12
4.) Summe 4A + 4B + 4C		1.722 - 2.239	Siehe Tabelle 3-20
4A) Anteil aus 3.) <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Erstdiagnose im Stadium II • davon mit pT2 (Grad 4) • davon Patienten mit R0-Resektion^a 	5,92 - 7,43 7,28 98,70	625 - 971 46 - 71 45 - 70	Siehe Tabelle 3-13, Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15
4B) Anteil aus 3.) <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III • davon Patienten mit R0-Resektion^a 	16,52 - 16,80 89,89	1.745 - 2.196 1.569 - 1.974	Siehe Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17
4C) Anteil aus 3.) <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV • davon Patienten mit R0-Resektion^a 	5,77 - 8,38 17,79	610 - 1.095 108 - 195	Siehe Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19
5.) Anteil aus 4.) GKV-Patienten in der Zielpopulation	88,12	1.518 - 1.973	Siehe Tabelle 3-21

a: R0-Resektion bedeutet vollständige Tumorfreiheit (vollständige Entfernung des Primärtumors und ggf. auch vollständige Resektion der Metastasen)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; n: Anzahl der entsprechenden Patienten; pT: Primärtumor

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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 Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.518 - 1.973
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (42)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen konnte im Vergleich zur zVT *Beobachtendes Abwarten* auf Basis der besten verfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (9) auch die Leitlinien der DGHO (2) und der ESMO (40) sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (41). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (3). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023-2027 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (43).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus dem öffentlichen deutschen ZfKD (41) sowie Daten aus deutschen Krebsregistern (45-48) und internationalen Studien entnommen (52). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV aus dem Jahr 2020 herangezogen, sowie die korrespondierenden Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland aus dem Jahr 2020 (44, 54).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf der Tabelle 3-23 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A des vorliegenden Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken (C64). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c64-c68.htm>. [Zugriff am: 03.05.2022]
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines#section2>. [Zugriff am: 22.06.2022]
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.05.2022]
4. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Definition und Häufigkeit. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Anatomie und Funktion. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/anatomie-und-funktion.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
6. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
8. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1421-7.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0). 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2021-12.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]

10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
11. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2008;103(11):1496-500.
12. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012;188(2):391-7.
13. Leibovich BC, Lohse CM, Crispin PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;183(4):1309-15.
14. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. *Deutsches Ärzteblatt.* 2015;112(37 Suppl "Perspektiven der Urologie"):4-7.
15. Tumorregister München. Survival ICD-10 C64: Nierenkarzinom [aktualisiert 14.04.2022]. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
16. Schmidt AF, Hoschke B. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_niere.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
17. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2477-90.
18. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Onko Internetportal: Nierenkrebs - Früherkennung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs/frueherkennung.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
19. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Kidney. In: Armin MB (Hrsg.). *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.* Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
20. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
21. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Semin Oncol.* 2013;40(4):482-91.
22. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *Eur Urol Focus.* 2019;5(5):857-66.
23. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005;174(2):466-72; discussion 72; quiz 801.
24. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol.* 2006;8(1):1-7.

25. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF, et al. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. Members of the Cancer Incidence and End Results Committee. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 2):901-3.
26. Haas NB, Song Y, Rogerio JW, Zhang S, Adejoro O, Carley C, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following first nephrectomy. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4581-.
27. Tacconi EMC, Tuthill M, Protheroe A. Review of Adjuvant Therapies in Renal Cell Carcinoma: Evidence to Date. *Onco Targets Ther.* 2020;13:12301-16.
28. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
29. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4064-75.
30. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol.* 2018;73(1):62-8.
31. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-54.
32. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-23.
33. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* 2021;79(3):334-8.
34. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371-8.
35. Marconi L, Sun M, Beisland C, Klatter T, Ljungberg B, Stewart GD, et al. Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(2):e92-e9.
36. Correa AF, Jegede O, Haas NB, Flaherty KT, Pins MR, Messing EM, et al. Predicting Renal Cancer Recurrence: Defining Limitations of Existing Prognostic Models With Prospective Trial-Based Validation. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2062-71.
37. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Kidney Cancer (Version 4.2022). 2021.
39. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021.

40. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, für die Jahre 2008 bis 2018. 2022. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. [Zugriff am: 02.05.2022]
42. MSD Sharp & Dohme GbmH. Patientenzahlen_Pembrolizumab_RCC, Stand: 6. Mai 2022.
43. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 10 (G1-L1-W1). Entwicklung der Bevölkerung 2019 bis 2060 nach Einzelalter und Geschlecht, Stand: Juni 2019. 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 06.05.2022]
44. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (12411-0006), Stand: Mai 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*. [Zugriff am: 06.05.2022]
45. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Jahresbericht 2019, Berichtsjahre 2009–2018, Veröffentlichung des Klinischen Krebsregisters für Brandenburg und Berlin gGmbH. 2020. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>. [Zugriff am: 06.05.2022]
46. Klinisches Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2010 – 2019. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht_KKR_Sachsen_2021.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
47. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern (Diagnosejahre 2008-2018) V2.0. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
48. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2021: Jahresbericht der zertifizierten Nierenkrebszentren (Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019). 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
49. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
50. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63.
51. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009;373(9669):1119-32.
52. He X, Mao X, Li J, Guo S. Comparison of T2N0M0 and T3aN0M0 in Predicting the Prognosis of Patients With Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10(1936).
53. Hermanek P, Wittekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*. 1994;190(2):115-23.

54. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 06.05.2022]

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 3-32 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 3-24 bis Tabelle 3-32 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: 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 Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Nach Bedarf/patientenindividuell		
<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>mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen angezeigt. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt beim Nierenzellkarzinom bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer

Dauer von bis zu einem Jahr (1). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 17,4 (21-tägiger Zyklus) bzw. 8,7 (42-tägiger Zyklus) Behandlungszyklen für Pembrolizumab.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Die Maßnahmen sowie deren Häufigkeit im Rahmen der zVT *Beobachtendes Abwarten* werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patienten angepasst. Die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Beispiele für therapeutische Maßnahmen können ebenfalls begleitend zur Erhaltungstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Unterstützende therapeutische Maßnahmen im Rahmen der zVT, die über die Maßnahmen im Rahmen der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab hinausgehen, sind nicht klar definierbar und die genannten Beispiele stellen keine vollständige Auflistung dar.

Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie erfolgt risikoadaptiert und die Nachsorgeintensität ist anhand des Progressionsrisikos individuell festzulegen. Die Tumornachsorge hat die folgenden Ziele (2):

- Detektion von Lokalrezidiven nach nierenerhaltender Chirurgie bzw. ablativen Techniken,
- Detektion von Rezidiven in der kontralateralen Niere,
- Detektion von Fernmetastasen,
- Beurteilung der Nierenfunktion,
- Erfassung von Komplikationen der Primärtherapie.

Um diese Ziele umsetzen zu können, werden dem Patienten klinische Untersuchungen, die Bestimmung von Laborparametern, Sonografie sowie bildgebende Verfahren (Computertomografie/Magnetresonanztomografie des Abdomens/Beckens bzw. Computertomografie des Thorax) angeboten (2).

Entsprechend der S3-Leitlinie soll Patienten nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung/Anschlussrehabilitation angeboten werden. Zusätzlich soll diesen Patienten eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung, eine sozialmedizinische Beratung sowie eine zielgerichtete Physiotherapie und bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie angeboten werden (2).

Da *Beobachtendes Abwarten* patientenindividuell bestimmt wird, sind Angaben zur Häufigkeit von therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen von *Beobachtendem Abwarten* angewendet werden, schwierig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen, intravenös über 30 Minuten	17,4 ^a
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen, intravenös über 30 Minuten	Oder: 8,7 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Nach Bedarf/patientenindividuell	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie mg: Milligramm</p>			

Für die Therapie mit Pembrolizumab wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Berechnung bezieht sich daher 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 3-26 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 3-26: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	200 mg; 2 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: 42-Tage-Zyklus 8,7 ^a	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Nach Bedarf/patientenindividuell		
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

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

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, sind die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von *Beobachtendem Abwarten* patientenindividuell. Angaben zum Verbrauch können daher nur schwer beziffert werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € ^a (1,77 € ^b ; 170,17 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: (3)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-27 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung stehen, wird die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01. Mai 2022. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-26) und den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-27) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	21-Tage-Zyklus: 200 mg einmal alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	21-Tage-Zyklus: 17,4 Behandlungstage x (2 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	99.714,53 €
	Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg einmal alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 Behandlungstage x (4 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	Oder: 99.714,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-28 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Behandlungstage und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 99.714,53 € pro Patient sowohl im 21-tägigen Zyklus als auch im 42-tägigen Zyklus.

Für die zVT *Beobachtendes Abwarten* sind die Kosten patientenindividuell unterschiedlich.

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 3-29 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 3-29: 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 Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	21-Tage-Zyklus bzw. 42-Tage-Zyklus		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 bzw. 8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Patientenindividuell unterschiedlich		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-29 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab (1) und in Anlehnung an die Tragenden Gründe eines vergleichbaren Verfahrens zusammengestellt (4). Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (1) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig.

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

Für die zVT *Beobachtendes Abwarten* fallen die zusätzlichen GKV-Kosten patientenindividuell an. Eine genaue Auflistung ist daher nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (5, 6)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-30 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 2. Quartal 2022) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. März 2022) entnommen (5, 6).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (6). Daraus ergibt sich ein abrechnungsfähiger Betrag von je 71,00 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig (5).

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-30 (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 3-31: 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	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	<i>Pembrolizumab (21-Tage-Zyklus)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		<i>Pembrolizumab (42-Tage-Zyklus)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Patientenindividuell unterschiedlich	
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (3)			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-29 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr und den in Tabelle 3-30 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	99.714,53 €	65,69 €- 131,37 €	617,70 €- 1.235,40 €	100.397,91 €- 101.081,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Nicht bezifferbar			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (3)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt.

Mit den in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das Jahr 2022 auf 1.518 - 1.973 Patienten geschätzt.

Mit Pembrolizumab ist für Patienten mit Nierenzellkarzinom erstmals eine adjuvante Therapie zugelassen. Da Pembrolizumab derzeit das einzige Arzneimittel für eine adjuvante Therapie

darstellt, wird sich Pembrolizumab über einen unbestimmbaren Zeitraum hinweg als Therapie in der Zielpopulation etablieren.

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

Kontraindikationen des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder aufgrund von Progression der Krebserkrankung

Bei onkologischen Erkrankungen kann es durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse oder aufgrund einer Progression der Krebserkrankung zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 564 brachen 21,1 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 2,2 % der Patienten im Placebo-Arm die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die (radiologische) Progression der Krebserkrankung führte bei 10,5 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm gegenüber 20,4 % der Patienten im Placebo-Arm zu einem Therapieabbruch. Insgesamt brachen im Pembrolizumab-Arm 38,9 % der Patienten die Therapie ab und im Placebo-Arm 26,2 % der Patienten.

Patientenpräferenzen

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

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

- Einschluss in eine klinische Studie.

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. Der Einfluss dieser Faktoren kann allerdings nicht quantifiziert werden, da hierzu keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen. Eine sinnvolle Schätzung des Versorgungsanteils von Pembrolizumab kann daher derzeit nicht erfolgen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels diente die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe (Stand: 1. 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-Katalog (Stand: 2. Quartal 2022) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. März 2022) entnommen (5, 6).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0). 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2021-12.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostenberechnungen zum zbAM und zu den zVT, Stand: Mai 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
6. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]

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

Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms oder des RCC sollte KEYTRUDA[®] bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Zulassungsstudie KEYNOTE-564

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen bis zu einem Zeitraum von einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität.

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.

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.

Zulassungsstudie KEYNOTE-564

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-33: 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
2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: <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
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	4Q 2023
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.	1Q 2025
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	2Q 2023 4Q 2028
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-34 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-34: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <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. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <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 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	<p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<p>Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom</p>		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA[®] werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA[®] zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-35 beschrieben.

Tabelle 3-35: 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.
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen

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

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-35 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.

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen,

wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. 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 Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. 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: Dezember 2021.
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 3-36 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 3-11 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 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Juni 2022 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, 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 3-36 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.