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

Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

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

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 111
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 115
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 115
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 136
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 137
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 138

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien zur Klassifikation des invasiven Zervixkarzinoms 22

Tabelle 3-2: Übersicht der UICC-Stadien (7. Version aus dem Jahr 2010, geprüft im Jahr 2021) 25

Tabelle 3-3: Symptome des Zervixkarzinoms 26

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C53 33

Tabelle 3-5: Inzidenz, rohe Inzidenzraten, 5-Jahres-Prävalenz und rohe 5-Jahres-Prävalenz-Raten des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) bei Patientinnen in Deutschland in den Jahren 2013-2018; Datenbasis ZfKD 36

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz, rohe Inzidenzraten, 5-Jahres-Prävalenz und rohe 5-Jahres-Prävalenz-Raten des Zervixkarzinoms bei Patientinnen in Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre 2023–2027 37

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 38

Tabelle 3-8: Anteil und Anzahl der Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) befinden 40

Tabelle 3-9: Anteil an Patientinnen mit Zervixkarzinom und einem Progressionsereignis auf Basis aktueller Daten des Tumorregisters München 41

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) 42

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten in der GKV 42

Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation 43

Tabelle 3-13: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 45

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 68

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 79

Tabelle 3-18: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT 81

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 86

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 91
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 95
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 102
Tabelle 3-23: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung 121
Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung 123
Tabelle 3-25: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® 125
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 137

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 1999-2018/2019 34

Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 2017-2018 35

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation 39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	Antigen-präsentierende Zelle
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (zervikale intraepitheliale Neoplasie)
cm	Zentimeter
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
dl	Deziliter
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (Fernmetastasen-freies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FDA	Food and Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs)
HPV	Humanes Papillom-Virus
HR-HPV	Hochrisikotypen des humanes Papillom-Virus
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irAR	Immune-related Adverse Reaction (immunvermittelte Nebenwirkung)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure (Hochfrequenzschlingenexzision)
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
m^2	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorization Holder (Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSI-H	Microsatellite Instability – High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Gesamtzahl der Patientinnen

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patientinnen
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation efficacy
PAP	Papanicolaou-Test
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCHT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal (oberer Normwert)

Abkürzung	Bedeutung
VOD	Veno-occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist durch die Zulassung vom 25. April 2022 in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit Programmed Cell Death Ligand 1

(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt (1).

Am 27. April 2022 informierte der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) schriftlich über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab zur Behandlung des Zervixkarzinoms (2, 3).

Demnach hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zVT infolge der Veröffentlichung des Zulassungstextes geändert und wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; Erstlinie

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

   - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt weiterhin aus, dass er im Rahmen einer klinischen Studie folgende Wirkstoffe als adäquate Komparatoren erachtet:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen die für eine Platin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind).

Zusätzlich zum Ergebnis der Beratung am 22. Dezember 2021 bestimmt der G-BA Patientengruppe b)

b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

   - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt weiterhin aus, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht. Die Auswahl der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für Patientengruppe a) in der Erstlinientherapie und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Therapieoptionen Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab. Damit liegt mit der Studie KEYNOTE 826 die geforderte Multikomparator-Studie vor, in der dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren, hier konkret vier Therapieoptionen, zur Verfügung steht.

Für Patientengruppe b) liegt kein Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber den Monotherapien vor, die vom G-BA als adäquate Komparatoren in einer klinischen Studie erachtet werden. MSD weist darauf hin, dass die EMA die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht (4). Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich.

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).

Am 22. Dezember 2021 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (G-BA-Beratungsanforderung 2021-B-366) statt. Das der Beratung zugrunde gelegte, geplante Anwendungsgebiet lautete „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen angezeigt“. Der G-BA hat folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (2).

Der G-BA wies in der Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine Operation und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung in einer palliativen Therapiesituation erfolgt. Somit kommen nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen nicht als zVT in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

Der G-BA stellt dar, dass für die Patientenpopulation im genannten Anwendungsgebiet eine kurative Therapie ausgeschlossen ist und nur eine palliative Therapie in Frage kommt. Des Weiteren erläutert der G-BA, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine etwaigen Beschlüsse des G-BA zu stattgefundenen Nutzenbewertungen vorliegen.

Entsprechend den Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen der medizinischen Fachgesellschaften kann festgestellt werden, dass im Rahmen einer medikamentösen, palliativen Therapie des Zervixkarzinoms eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie einen Therapiestandard darstellt.

Dabei wird empfohlen primär Cisplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie einzusetzen. Cisplatin kann allerdings durch Carboplatin ersetzt werden, beispielsweise bei Cisplatin-vorbehandelten Patientinnen oder bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin.

Bevacizumab sollte simultan zur palliativen Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Topotecan verabreicht werden. In einer entsprechenden Zulassungsstudie (GOG-240) konnte ein Überlebensvorteil für beide Therapien und ein verbessertes progressionsfreies Intervall sowie höhere Ansprechraten im Vergleich zu einer Chemotherapie ohne Bevacizumab erreicht werden (5).

Die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab werden in den Leitlinien empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Der G-BA erachtet folgende Wirkstoffe als adäquate Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen die für eine Platin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind).

Am 27. April 2022 informierte der G-BA MSD schriftlich über die Änderung der zVT für Pembrolizumab zur Behandlung des Zervixkarzinoms (Beratungsanforderung 2022-B-083-z, 2021-B-366) (2, 3).

Demnach hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zVT infolge der Veröffentlichung des Zulassungstextes geändert und wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; Erstlinie

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

   - Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Hier erfolgte erneut der Hinweis, dass folgende Wirkstoffe als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet werden:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Platin-basierte Chemotherapie ungeeignete Patientinnen).

Vor dem Hintergrund der vielfältigen empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren

Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht. Die Auswahl der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Während die im Schreiben vom 27. April 2022 aufgeführte Patientengruppe a) mit der bereits in den Beratungsgesprächen diskutierten Erstlinienbehandlung übereinstimmt, wurde die Patientengruppe b) ergänzt:

b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

   - Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren folgende Monotherapien erachtet:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom).

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht. Die Auswahl der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

MSD folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA hinsichtlich Patientengruppe a), der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms für Patientinnen, deren Tumore PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren. Im vorliegenden Dossier erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab für die Erstlinientherapie gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Therapieoptionen „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab“ sowie „Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab“ (siehe Modul 4 A). Damit liegt mit der Studie KEYNOTE 826 die geforderte Multikomparator-Studie vor, in der dem

Studienarzt eine Auswahl von mehreren, hier konkret vier Therapieoptionen, zur Verfügung steht.

Für die neu hinzugekommene Patientengruppe b) liegt kein Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber den Monotherapien vor, die vom G-BA als adäquate Komparatoren in einer klinischen Studie erachtet werden. MSD weist darauf hin, dass die EMA die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht (4). Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (1) und der finalen Niederschrift zu den Beratungsgesprächen (2, 3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 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 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratunganforderung 2021-B-366. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2022-B-083-Z (2021-B-366). 2022.
4. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment Report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0117. Stand: März 2022.
5. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. The New England journal of medicine. 2014;370(8):734-43.

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.

Grundlagen Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist eine bösartige Neubildung des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) und stellt in Deutschland mit einem prozentualen Anteil von unter 2 % der Tumorlokalisationen bei an Krebs neuerkrankten Frauen eine der weniger häufigen Krebsarten dar. Laut Robert Koch-Institut (RKI) liegt das Zervixkarzinom an Platz 14 der häufigsten Krebsarten in Deutschland (1). Plattenepithelkarzinome bilden etwa 80 % der invasiven Zervixkarzinome; in etwa 20 % der Fälle liegt ein Adenokarzinom vor. Seltener sind Mischformen (adenosquamöse Karzinome), das groß- oder kleinzellige neuroendokrine Karzinom oder die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome (2). Die Kodierung gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) lautet: C53 „Bösartige Neubildung der Cervix uteri" (3).

Ursachen/Pathogenese

Die Entstehung des Zervixkarzinoms ist auf das Vorliegen bekannter Risikofaktoren zurückzuführen, wobei zwischen sog. Hauptrisikofaktoren und Risikofaktoren genetischen und nicht-genetischen Ursprungs unterschieden wird (2, 4, 5).

Der wichtigste Hauptrisikofaktor stellt die Infektion mit dem humanen Papillom-Virus (HPV), ein doppelsträngiges Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA)-Virus aus der Familie der Papillomaviridae dar (2, 6). Etwa 95 % der Zervixkarzinome werden durch eine persistierende HPV-Infektion verursacht. Derzeit sind ca. 200 unterschiedliche HPV-Typen bekannt, welche in Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen unterschieden werden. Dabei gelten Typ 16 und 18 als besonders karzinogen (7). HPV werden hauptsächlich durch sexuellen Kontakt, vor allem durch häufig wechselnde Sexualpartner, übertragen. Durch kleine Verletzungen der Gebärmutterschleimhaut gelangen HPV zu den basalen Plattenepithelzellen und infizieren diese anschließend. Die Onkoproteine E5, E6 und E7, die vom HPV-Genom kodiert werden, sind die Haupttreiber der Onkogenese im gesunden Zervixepithel. Die Expression dieser Onkogene führt zur Fehlregulation zahlreicher zellulärer Signalkaskaden, an denen mehrere Proteine beteiligt sind. Eine Fehlfunktion in diesen zentralen Signalwegen für Zellwachstum, Differenzierung und Immunantwort führt zu unkontrollierter Zellteilung und der

Entstehung sogenannter zervikaler intraepithelialer Neoplasie (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), aus denen maligne Tumoren hervorgehen können (4, 5). Die zervikale intraepitheliale Neoplasie wird durch die ICD-10-Klassifikation entsprechend ihres Schweregrads kodiert: CIN 1 entspricht einer niedriggradigen Dysplasie der Zervix uteri mit hoher Rückbildungstendenz, CIN 2 und 3 entsprechen höhergradigen Dysplasien und stellen definierte Vorstufen des Zervixkarzinoms dar (8).

Als nicht-genetische Risikofaktoren sind unter anderem das Rauchen, Immunsuppression (beispielsweise durch humanes Immundefizienz-Virus [HIV] oder durch bestimmte Arzneimittel), der frühe Beginn sexueller Aktivität (< 14. Lebensjahr), andere sexuell übertragbare Infektionen (z. B. Herpes genitalis, Chlamydien oder Gonokokken), ein niedriger sozioökonomischer Status, schlechte Sexualhygiene, die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva mit Östrogen- und Gestagenkomponente (> 5 Jahre), sowie eine große Geburtenzahl bekannt. Zudem können bestimmte genetische Risikofaktoren, wie z. B. somatische genetische Polymorphismen die Entstehung eines Zervixkarzinoms beeinflussen (2).

Die Primärprävention des Zervixkarzinoms umfasst eine Impfung u. a. gegen die Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) 16 und 18 und die Vermeidung von Risikofaktoren. Des Weiteren kommt der Sekundärprävention in Form von Screening und Abklärungsdiagnostik eine wichtige Rolle zu (siehe Abschnitt Diagnostik) (2).

Häufigkeit/Krankheitsverlauf/Prognose

Seit dem Jahr 2010 werden leicht rückläufige Neuerkrankungsraten für das invasive Zervixkarzinom beobachtet. Ein starker Rückgang erfolgte ab den 1970er Jahren bis zu den 2000er Jahren. In weiterer Folge stagnierte die Rate bis zum Jahr 2010. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland ca. 4.320 Frauen an einem Zervixkarzinom (1, 2).

Die meisten Neuerkrankungen werden bei jungen Patientinnen im Alter zwischen 35-44 Jahren diagnostiziert, dabei handelt es sich zumeist um nicht-invasive, sog. „in situ“ Karzinome. Das invasive Zervixkarzinom ist hingegen seltener vertreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 55 Jahren, dabei befinden sich 4 von 10 Frauen im Stadium I (1). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Gebärmutterhalstumors liegt bei 65 %, im Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC) beträgt diese nur noch 22 %. (1, 2). Die Prognose des Zervixkarzinoms hängt neben dem Krebsstadium, dem Differenzierungsgrad, dem Lymphknotenstatus, der Metastasenbildung und der Behandlungsstrategie zusätzlich von der Histologie des Tumors ab (2).

Diagnostik

Die Grundlage der Diagnostik des Zervixkarzinoms bildet die Tumortypisierung der World Health Organization (WHO)-Klassifikation von 2014. Die WHO unterscheidet zwischen drei Kategorien von epithelialen Tumoren des Zervixkarzinoms: Plattenepithel-, Drüsen- (Adenokarzinome) und anderen, eher seltenen epithelialen Tumoren, wie adenosquamöse Karzinome, neuroendokrinen Tumoren und undifferenzierten Karzinome (9). Für die Stadieneinteilung werden die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation von

2020 und optional zusätzlich die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Klassifikation von 2018 herangezogen. Die Ursprungsversion der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2010 wurde in den Jahren 2017 und 2020 nachkorrigiert. Die korrigierte Version der TNM-Klassifikation wird der FIGO-Klassifikation aus den Jahren 2009 und 2018 in Tabelle 3-1 gegenübergestellt (2).

Frauen haben erstmalig ab dem Alter von 20 Jahren Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms: Einladung, Information und Aufklärung der anspruchsberechtigten Frauen. Die Untersuchung besteht aus einer Inspektion der Zervix und des Muttermundes, der Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervikalkanal einschließlich nachfolgender zytologischer Untersuchung (Papanicolaou-Test [PAP]-Abstrich) und einer gynäkologischen Tastuntersuchung. Ab einem Alter von 35 Jahren wird Frauen statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung bestehend aus einem HPV-Test (HPV-Screening mittels Polymerase-Kettenreaktion [Polymerase Chain Reaction, PCR]) und einer zytologischen Untersuchung angeboten (2). Bei einem Verdacht auf ein Zervixkarzinom kommen weitere Untersuchungsmethoden zum Einsatz, welche eine histopathologische Diagnose durch Entnahme von Biopsiematerial im Rahmen einer Kolposkopie und eine sonografische, wie auch radiologische Bildgebung umfassen können. Zusätzlich kann ein HPV-Test durchgeführt werden (2).

Die Diagnosestellung und Stadiendefinition bilden die Grundlage für die Therapieentscheidung in FIGO-Stadium ≤ IIB und FIGO-Stadium > IIB. Es erfolgt eine Einteilung in gynäkologische Untersuchungen, Histologie und bildgebende Diagnostik. Für FIGO-Stadium ≤ IIB werden die Kolposkopie sowie die Konisation von der Leitlinie empfohlen. Für FIGO-Stadium > IIB stellen beide Verfahren mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung dar. In FIGO-Stadium ≤ IIB stellen die Rekto-/Cystoskopie und die US-Skalenus mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung dar, im fortgeschrittenen FIGO-Stadium > IIB werden diese von der Leitlinie empfohlen (2).

Es gelten folgende Empfehlungen für die Diagnostik des Zervixkarzinoms:

- Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll klinisch bildgebend der vaginale Ultraschall und zum Ausschluss einer Harntransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden

- Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 und bis einschließlich Stadium III sollten ein Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) des Beckens zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten

- Bei Patientinnen ab mindestens FIGO-Stadium IB2 bis einschließlich Stadium III, bei denen aus technischen Gründen ein MRT des Beckens nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging Computertomografie (CT) Thorax/Abdomen/Becken-Untersuchung erfolgen

- Bei Patientinnen im FIGO-Stadium IVA, bei denen aus technischen Gründen ein MRT des Beckens nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging CT Thorax/Abdomen/Beckenuntersuchung erfolgen

- Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2, sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten

- Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen

- Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das histologisch gesicherte Tumorstadium sein

- Das Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden

- Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (Radiochemotherapie [RCHT], Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden (2).

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt anhand der TNM- und FIGO-Stadien (siehe Tabelle 3-1). Die TNM-Klassifikation richtet sich nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der UICC. Die FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms aus dem Jahr 2009 ist eine rein klinische Stadieneinteilung und beruht auf der bimanuellen Untersuchung der Patientin durch den Gynäkologen. Da eine Überarbeitung der TNM-Klassifikation durch die American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die UICC erst ab dem Jahr 2025 zu erwarten ist, wird geraten, die bisherige TNM-Klassifikation und die FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 beizubehalten. Die Kommission der S3-Leitlinie hat somit beschlossen, die neue FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2018 derzeit nur optional anzuwenden. Der Arzt erhält dadurch die Möglichkeit, im histopathologischen Befundbericht die von der FIGO vorgeschlagene Klassifikation aus dem Jahr 2018 ergänzend zu erwähnen. Die TNM- und FIGO-Klassifikation bieten somit ein System zur Einteilung gynäkologischer Tumoren (2). Tabelle 3-1 stellt zunächst die korrigierte Version der TNM-Klassifikation aus den Jahren 2017 und 2020 den FIGO-Klassifikationen aus den Jahren 2009 und 2018 gegenüber.

Tabelle 3-1: Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien zur Klassifikation des invasiven Zervixkarzinoms

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	**FIGO-Stadien (2009)**	**Definition**	**FIGO-Stadien (2018)**	**Definition**
TX	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		-
0	-	Kein Anhalt für Primärtumor		-
Tis	-	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzinproduzierende Läsion)	-	-
1	I	Tumor begrenzt auf Zervix	I	Tumor begrenzt auf Zervix
T1a	IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe
T1a1	IA1	Stromainvasion von < 3,0 mm in die Tiefe und < 7,0 mm in horizontaler Ausbreitung	IA1	Stromainvasion von < 3,0 mm in die Tiefe
T1a2	IA2	Stromainvasion von > 3,0 mm, aber nicht mehr < 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr < 5,0 mm
	IB	(Makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2	IB	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2
T1b1	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 4,0 cm in größter Ausdehnung	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 2,0 cm in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 4,0 cm in größter Ausdehnung	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 2,0 cm aber < 4,0 cm in größter Ausdehnung
Tb3	-	-	IB3	(Makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	**FIGO-Stadien (2009)**	**Definition**	**FIGO-Stadien (2018)**	**Definition**
		zum unteren Drittel der Vagina		zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	IVa	Metastasen in pelvinen und/ oder para-aortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung
pN1	IVa	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten
pM1	IVa	Metastasen in para-aortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)	IIIC2	Metastasen in para-aortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
		oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens		oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in para-aortalen Lymphknoten	IVb	Fernmetastasen

cm: Zentimeter; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; mm: Millimeter; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen

Quelle: (2)

Die UICC-Einteilung ist eine veröffentlichte Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen. Nach den Vorgaben der UICC werden Tumorerkrankungen anhand der entsprechenden TNM-Klassifikationen in fünf Stadiengruppierungen (Stadien 0-IV) zusammengefasst (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Übersicht der UICC-Stadien (7. Version aus dem Jahr 2010, geprüft im Jahr 2021)

UICC-Stadium	**Entsprechende TNM-Kategorien**		
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T1,T2,T3a	N1	M0
	T3B	Jedes N	M0
IVA	T4	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (2)

Klinische Symptome

Bei der zervikalen intraepithelialen Neoplasie im Stadium I (CIN 1) bestehen zumeist keine Frühsymptome. Erst in den fortgeschrittenen Stadien CIN 2 und 3 zeigen sich unterschiedlich starke Symptome, die in Tabelle 3-3 zusammengefasst sind. Diese Symptome bestehen aus abnormen vaginalen Blutungen und Ausfluss, Harnstau, Blut im Urin, Harnwegsinfekten, Lymphödemen, Schmerzen in der Lende und im Unterleib, malignen Wunden, Depression, Müdigkeit und Gewichtsabnahme. Das invasive Zervixkarzinom äußert sich durch Rückenschmerzen, Infiltrierung und Schädigung der Harnblase, Harnleiter und/oder des Rektums, Hydronephrose, Lymphödem und der Entwicklung von Fernmetastasen (siehe Tabelle 3-3) (2, 7, 9).

Tabelle 3-3: Symptome des Zervixkarzinoms

Karzinomstufe	**Symptome**
CIN 1: geringe zervikale Dysplasie	Keine Symptome
CIN 2+3: moderate und schwere zervikale Dysplasie	- abnorme vaginale Blutungen (nach dem Geschlechtsverkehr, bei Belastung, Schmierblutungen) - Fluor (übelriechender, z. T. blutiger vaginaler Ausfluss) - Hydronephrose (Harnstau durch Komprimierung der Harnleiter) - Blut im Urin - Harnwegsinfektionen - Lymphödem (Kompression von Venen oder Lymphgefäßen im Becken mit Stauungssymptomen im Bein) - meist lumbosakrale Schmerzen (im Bereich von Lendenwirbelsäule und Kreuzbein) - ausstrahlende Unterleibsschmerzen Urinations-/Defäkationsbeschwerden, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion) - maligne Wunden, Depression und Fatigue, unerklärliche Gewichtsabnahme
Invasives Zervixkarzinom	- Rückenschmerzen - Infiltrierung und Schädigung der Harnblase, Harnleiter und/oder des Rektums - Hydronephrose (Harnstau durch Komprimierung der Harnleiter) - Lymphödem (Kompression von Venen oder Lymphgefäßen im Becken mit Stauungssymptomen im Bein) - Entwicklung von Fernmetastasen
CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasie Quellen: (2, 7, 9)	

PD-L1-Expression als Biomarker für Zervixkarzinom

Der Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor ist ein Rezeptor auf der Oberfläche der T-Zelle. Liganden des Rezeptors sind der PD-L1 bzw. PD-L2, welche natürlicherweise auf tumorassoziierten Fibroblasten, Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und vielen anderen Zelltypen exprimiert werden. Die Bindung von PD-L1 an den PD-1-Rezeptor der T-Zellen reguliert die T-Zell-Funktion in peripheren Geweben. PD-L1 wird von einer Vielzahl solider Tumoren exprimiert, einschließlich dem Zervixkarzinom (10). Die PD-1/PD-L1-Interaktion führt zu einer direkten Inhibierung der T-Zell-Aktivität, somit können sowohl Tumorzellen selbst als auch Fibroblasten aus dem Tumorstroma die Immunantwort auf den Tumor verändern (9, 11). Durch die Bindung monoklonaler Antikörper (Immun-Checkpoint-Inhibitoren) gegen PD-1 oder PD-L1 kann der PD-1/PD-L1-Checkpoint-Signalweg inhibiert werden. Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet. Es wurde gezeigt, dass PD-1/PD-L1-Inhibitoren wie Pembrolizumab eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von multiplen soliden Tumoren, u. a. auch beim Zervixkarzinom erreichen. Die PD-L1-Überexpression auf der Oberfläche der Tumorzellen ist eine Voraussetzung für eine immunmodulatorische Therapie beim persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden

Zervixkarzinom. In der Studie KEYNOTE 826 wiesen ca. 89 % der Patientinnen ein CPS ≥ 1 auf (12). Die Bestimmung der PD-L1-Expression wird mit Hilfe des labortechnischen Verfahrens der Immunhistochemie (IHC) durchgeführt. Die PD-L1-Expression kann anhand des CPS ermittelt werden. Der CPS beschreibt den Anteil der PD-L1-positiven Tumor- und Immunzellen (Lymphozyten und Makrophagen) im Verhältnis zu allen Tumorzellen. Patientinnen mit einem Zervixkarzinom, welche einen CPS ≥ 1 aufweisen, sprechen positiv auf eine Therapie mit Pembrolizumab an (10). Ebenso wurde in der Studie KEYNOTE 826 gezeigt, dass die PD-L1-Expression einen positiven prädiktiven Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie darstellt (13). Aus diesem Grund eignet sich die PD-L1-Expression als Biomarker für eine immunregulatorische Therapie für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom.

Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

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 Therapiemöglichkeiten für das Zervixkarzinom sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), der Lebenssituation der Patientin, des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, des Menopausenstatus, eines potenziellen Kinderwunsches, der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten und etwaiger Risikofaktoren ausgewählt werden. Die Therapieentscheidung bei einem primären Zervixkarzinom sollte individuell und im Rahmen einer partizipativen Entscheidung gemeinsam mit der Patientin getroffen werden. Die primäre Therapie mit kurativer Intention besteht entweder aus einer Operation oder einer Radio(chemo)therapie. Ziel dieses unimodalen Ansatzes sollte sein, erhöhte Komorbiditäten bei der Kombination mehrerer Therapieverfahren zu vermeiden. Dabei kann es im Vorfeld erforderlich sein, sich interdisziplinär auszutauschen, z. B. unter Einbeziehung der Radiologie oder Pathologie (2).

Operative Verfahren finden in Deutschland hauptsächlich in den Frühstadien (IA bis IIA) bzw. beim lokal begrenzten Zervixkarzinom Anwendung. Die Konisation ist eine operative Therapiemethode für Patientinnen mit einem lokal begrenzten Zervixkarzinom in den Frühstadien CIN 2 + 3, bei der die Portio mittels Laser- oder einer Hochfrequenzschlingenexzision (Loop Electrical Excision Procedure, LEEP/Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ) kegelförmig entfernt wird (2, 14, 15). Sofern im Rahmen der Konisation keine Entfernung im Gesunden erfolgt ist, kann bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch im Rahmen einer radikalen Trachelektomie, eines operativen Eingriffs zur Entfernung eines Teils der Zervix, noch immer die Fertilität der Patientin erhalten werden. Für Patientinnen ohne Kinderwunsch oder mit abgeschlossener Familienplanung wird die Hysterektomie für das invasive Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1, IA2, IB2 und IIA empfohlen (2). Bei der einfachen Hysterektomie werden Gebärmutter und Zervix entfernt, während das umliegende Gewebe erhalten bleibt. Bei der radikalen Hysterektomie werden Gebärmutter und Zervix zusammen mit dem umliegenden Gewebe entfernt (2, 16). Optional kann in den FIGO-Stadien I-IIA zusätzlich zur radikalen Hysterektomie eine adjuvante Chemotherapie erfolgen, um die Überlebensrate der Patientinnen zu erhöhen (2, 17, 18).

Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIB bis IVA oder Inoperabilität werden primär mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie, d. h. einer RCHT behandelt (2, 9). Es erfolgt die primäre perkutane Bestrahlung des Primärtumors; simultan wird Cisplatin als Radiosensitizer appliziert. Die synergistische Wechselwirkung der ionisierenden Strahlung mit Cisplatin sensibilisiert die

Krebszellen während der RCHT gegenüber der Bestrahlung (19). Zusätzlich wird eine anschließende MRT-geplante Brachytherapie empfohlen. Mittlerweile liegt jedoch bereits ab einem FIGO-Stadium IB2 und IIA2 mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren (Tumoreigenschaften bzw. nachgewiesenem Lymphknotenbefall) die Indikation zur Cisplatin-haltigen RCHT mit Brachytherapie vor (2). Aufgrund einer hohen therapiebedingten Morbidität wird die Beckenexenteration in äußerst seltenen Fällen und nach eingehender Prüfung als zusätzliche Therapieoption für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVA angewendet (9). Insgesamt ist die Datenlage hier aber sehr eingeschränkt.

Bei 10-42 % der wegen einem Zervixkarzinom resezierten Patientinnen kann es trotz optimaler Therapie zum Wiederauftreten des Tumors (Rezidiv) kommen. In 80 % der Fälle geschieht dies innerhalb der ersten 2 Jahre nach Resektion (20). Ein Fortschreiten der Tumorerkrankung nach der Primärtherapie des invasiven Zervixkarzinoms kann einerseits lokal erfolgen und von einer Tumorpersistenz oder von einem Rezidiv im kleinen Becken nach kompletter Remission des Primärtumors ausgehen. Besteht der Verdacht auf ein Tumorrezidiv nach Primärtherapie oder auf eine Tumorpersistenz im kleinen Becken, muss das Ausmaß der lokalen Progression wie auch die Lokalisation eventuell vorhandener Metastasen abgeklärt werden. Andererseits kann es zum Auftreten von pelvinen oder paraaortalen lymphogenen Metastasen, sowie zu Organmetastasen kommen. Therapieentscheidungen beim Tumorrezidiv sollten sich an der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, am Vorhandensein von Fernmetastasen, am Ausmaß der Metastasierung und an der Art der stattgehabten Primärtherapie, sowie am Allgemeinzustand (Komorbiditäten) und an den Wünschen der Patientin orientieren. Sollte eine Patientin aufgrund der Bildung von Fernmetastasen oder des weiten Fortschreitens des Tumors weder für eine RCHT noch für einen operativen Eingriff im Sinne einer erneuten kurativen Intervention geeignet erscheinen, erfolgt die Behandlung in der palliativen Therapiesituation im Rahmen einer systemischen Therapie (2).

Systemische Chemotherapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen von Metastasen ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechrate auf Chemotherapeutika schlechter ist (2). Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. Patientinnen mit vorangegangener RCHT mit Cisplatin als Radiosensitizer können erneut mit Cisplatin im Rahmen einer systemischen Chemotherapie behandelt werden (2). Den Therapiestandard in der Behandlung erwachsener Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom stellen in der Erstlinie Platin-basierte Chemotherapien in Kombination mit Paclitaxel, wie die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel ± Bevacizumab oder Cisplatin mit Topotecan als systemische medikamentöse Therapieoptionen dar (21). Wie die Studie JCOG0505 zeigte, kann Cisplatin in bestimmten Fällen durch Carboplatin ersetzt werden (22). Somit können Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen alternativ mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin in Kombination mit Topotecan behandelt werden. Patientinnen, die für eine Platin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind, können mit Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab behandelt werden (21).

Treten isolierte Metastasen auf, besteht die Möglichkeit, gemeinsam mit der Patientin zu entscheiden, ob zusätzlich zur Chemotherapie die Option einer lokalen Therapie in Form einer Operation, lokalen Bestrahlung oder lokal destruierender Therapieverfahren besteht. Dies dient allerdings lediglich der palliativen Symptomkontrolle (21).

Bevacizumab

Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom zugelassen und wird laut Leitlinie in der Erstlinie in Kombination mit Paclitaxel/Topotecan oder Paclitaxel/Cisplatin empfohlen (2, 23). Das zugelassene Anwendungsgebiet laut Fachinformation lautet:

> „Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (siehe Abschnitt 5.1)“ (24).

In der der Zulassung zugrunde liegenden Studie GOG-240 wurde die Hinzunahme von Bevacizumab zur palliativen Chemotherapie in einer randomisierten Phase-III-Studie mit einem 2x2-faktoriellen Design untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem primären Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVB oder mit einem persistierenden oder rezidivierenden Zervixkarzinom. Die Patientinnen erhielten eine von zwei Chemotherapien, Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Topotecan, jeweils mit oder ohne Bevacizumab in einer 1:1:1:1-Randomisierung. Dabei wurden Cisplatin (50 mg/m^2 an Tag 1 oder 2) plus Paclitaxel (135 mg/m^2 oder 175 mg/m^2 an Tag 1) oder Topotecan (0,75 mg/m² an den Tagen 1 bis 3) plus Paclitaxel (175 mg/m^2 an Tag 1) in 21-Tage-Zyklen mit oder ohne Bevacizumab i. v. (15 mg/kg an Tag 1) untersucht (23, 25). Es konnte ein Überlebensvorteil von 3,5 Monaten (16,8 Monate vs. 13,3 Monate) und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (8,2 Monate vs. 6 Monate) sowie eine höhere Ansprechrate (49 % vs. 36 %) der Chemotherapie mit Bevacizumab gegenüber der Chemotherapie ohne Bevacizumab gezeigt werden (2, 23). Aufgrund dieser Daten erhielt Bevacizumab im Jahr 2015 die Zulassung für die oben genannte Indikationsstellung in den entsprechenden Chemotherapieregimen. Beide Chemotherapieregime (Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab vs. Topotecan + Paclitaxel ± Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan + Paclitaxel-Gruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt (2, 23, 25).

Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab laut der aktuellen S3-Leitlinie als ein Standard in der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms. Cisplatin kann analog den Daten aus der Studie JCOG0505 durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Rate an Neutropenien und Niereninsuffizienz (22). Dieses Vorgehen wurde durch eine kürzlich publizierte Netzwerk-Meta-Analyse aufgrund der anzunehmenden Äquieffektivität bestätigt (26). Bei den platinnaiven Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen Studie gezeigt werden (2, 22).

Für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit Progress nach Erstlinientherapie wird in Deutschland bei Therapiewunsch eine Monotherapie als Zweitlinientherapie empfohlen. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem der Einsatz von Pembrolizumab (200 mg einmal alle drei Wochen) (27), Nab-Paclitaxel (125 mg/m^2 an Tagen 1,8,15 alle drei Wochen) (28), Vinorelbine (30 mg/m^2, an Tagen 1,8, alle drei Wochen) (29), Ifosfamid (1,2 mg/m^2, an Tagen 1-5, alle vier Wochen) (30), Topotecan (1,5 mg/m^2 an Tagen 1-5, alle drei Wochen) (31), Pemetrexed (500 mg/m^2 einmal alle drei Wochen) (32) oder Irinotecan (125 mg/m^2 einmal jede Woche) (33) als Monotherapien dar (2).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Im Jahr 2018 erkrankten 4.320 Frauen in Deutschland an einem Zervixkarzinom (1). Ein wichtiges Ziel der Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms besteht somit in der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Erhaltung einer akzeptablen Lebensqualität der Patientinnen (2, 34-39). Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen mit einem rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom in der ersten Therapielinie sollten eine palliative Chemotherapie bestehend aus der kombinierten Gabe von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab oder Cisplatin in Kombination mit Topotecan umfassen. Für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen kann Cisplatin durch Carboplatin analog den Daten aus der Studie JCOG0505 ersetzt werden (21, 22). Patientinnen, die für eine Platin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind, können Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab erhalten (21). Die Patientengruppen, welche in der Studie GOG-240 eine Chemotherapie (Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Topotecan) kombiniert mit Bevacizumab erhalten hatten, zeigten im Vergleich zu den Patientengruppen, welche eine der beiden Chemotherapie-Kombinationen ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhalten hatten, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (2, 23). Trotz allem ist die Lebenserwartung dieser Patientinnen noch immer stark limitiert und es besteht weiterhin Bedarf an neuen Therapien mit besseren Antitumoraktivitäten. Mit der Zulassung von Pembrolizumab als Ergänzung zu den aktuell verfügbaren systemischen Kombinationstherapien im palliativen Setting erhalten die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet erstmalig die Option einer immunonkologischen Therapie.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pembrolizumab ist ein Checkpoint-Inhibitor und wirkt als onkologische Immuntherapie über eine Hemmung des Signalwegs des Rezeptors PD-1 und seiner Liganden PD-L1 und PD-L2. Hierdurch können zytotoxische T-Zellen eine körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor einleiten (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Bei Tumoren, die PD-L1/PD-L2 verstärkt exprimieren, stellt der PD-1/PD-L1-Signalweg einen geeigneten Angriffspunkt für monoklonale Antikörper wie Pembrolizumab dar (10).

Bei vielen Tumorarten, u. a. dem Zervixkarzinom, ist die PD-L1-Expression der Tumorzellen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (40-42). Für das Ansprechen auf die Therapie mit

Pembrolizumab stellt die PD-L1-Expression somit einen positiven prädiktiven Biomarker dar, wie bereits mittels zahlreicher Studien für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) gezeigt werden konnte (43-45).

Im Jahr 2018 wurde Pembrolizumab in der USA auf der Grundlage der Studie KEYNOTE 158 für die Zweitlinientherapie von Patientinnen mit rezidivierendem oder metastasierendem PD-L1-positiven Zervixkarzinom und nicht erfolgreicher Erstlinientherapie von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (2, 27). In der Studie KEYNOTE 826 profitierten Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom durch den Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. Die in der Studie KEYNOTE 826 verwendeten Kombinationstherapien stehen im Einklang mit den Empfehlungen der einschlägigen Leitlinien für die Behandlung von Patientinnen in der Erstlinientherapie. Ein Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab ist nicht für Patientinnen in der Zweitlinientherapie zu erwarten. Dies geht auch aus dem European Public Assessment Report (EPAR) hervor, der diese Therapie in der ersten Therapielinie verortet (46). Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) zeigten in der Studie KEYNOTE 826 ein deutlich längeres Gesamtüberleben verglichen mit dem Kontrollarm bestehend aus Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Prognose von Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ist ungünstig. Hinzu kommt, dass für diese Patientinnen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung darstellen, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Somit besteht in diesen Stadien weiterhin Bedarf an neuen Therapien mit besseren Antitumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen.

In der Studie KEYNOTE 826 konnte durch Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) das Gesamtüberleben erheblich verlängert werden. Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist und den bestehenden therapeutischen Bedarf der Patientinnen in der Erstlinientherapie deckt.

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.

Einen umfassenden Überblick zu epidemiologischen Daten des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53 „Bösartige Neubildung der Cervix uteri“) bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI. Die hier gezeigten Daten zu Prävalenz und Inzidenz ergeben sich daher vorwiegend aus den Angaben des ZfKD (47). Ergänzend dazu werden Angaben der Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI verwendet (1).

Die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation sind erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3 zunächst die Darstellung der epidemiologischen Daten hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Zervixkarzinoms. In Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patientinnen ermittelt, bei denen ein persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom diagnostiziert wurde.

Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

In Deutschland ist das Zervixkarzinom in den letzten Jahrzehnten u. a. durch die Früherkennung und Impfung zu einer weniger häufigen Krebsart geworden. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 4.320 Frauen an einem Zervixkarzinom, dies entspricht einer jährlich rohen Erkrankungsrate von 10,3 Fällen pro 100.000 Frauen. Die Vorausberechnung des RKI für das Jahr 2022 geht von einem deutlichen Rückgang der Inzidenz aus und prognostiziert 4.100 Frauen mit einer Zervixkarzinom-Neuerkrankung (1). Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Zervixkarzinom für Deutschland.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C53

Inzidenz	**2017**	**2018**	**Prognose für 2022**
Neuerkrankungen	4.430	4.320	4.100
Rohe Erkrankungsrate[a]	10,6	10,3	9,7
Standardisierte Erkrankungsrate[a,b]	8,8	8,6	8,1
Mittleres Erkrankungsalter[c]	55	55	–

Mortalität	**2017**	**2018**	**2019**
Sterbefälle	1.588	1.612	1.597
Rohe Sterberate[a]	3,8	3,8	3,8
Standardisierte Sterberate[a,b]	2,5	2,6	2,5
Mittleres Sterbealter[c]	64	65	65
Prävalenz und Überlebensraten	**5 Jahre**	**10 Jahre**	**25 Jahre**
Prävalenz	16.600	30.900	69.800
Absolute Überlebensrate (2017-2018)[d]	62 (60-73)	55 (53-63)	–
Relative Überlebensrate (2017-2018)[d]	65 (62-76)	61 (58-70)	–

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: modifiziert nach (1)

Nach einem sehr starken Rückgang der Neuerkrankungsraten des Zervixkarzinoms von den 1970er Jahren bis zu den 2000er Jahren, stagnierten die Raten bis zum Jahr 2010. Seit ca. 10 Jahren sind die Neuerkrankungsraten des invasiven Zervixkarzinoms wieder rückläufig (siehe Abbildung 1). Die Anzahl der Sterbefälle von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in Deutschland liegt derzeit jährlich bei ca. 1.600 Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei einem invasivem Zervixkarzinom (Stadium IV) liegt nur noch bei 22 % (2).

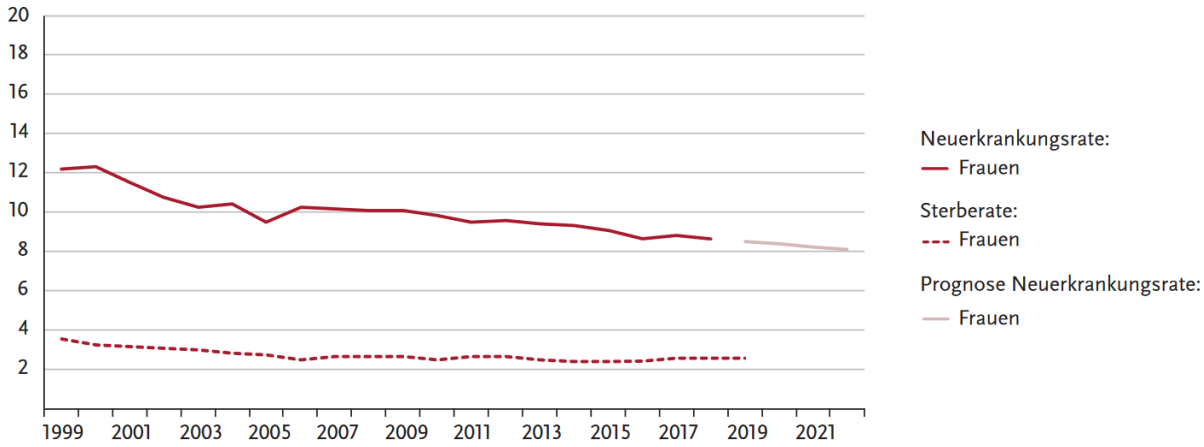

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 1999-2018/2019
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (1)

Die meisten Neuerkrankungen werden bei jungen Patientinnen im Alter zwischen 35-44 Jahren diagnostiziert. Diese Patientinnen werden häufig im Rahmen der Früherkennung mit einem

nicht-invasiven Zervixkarzinom diagnostiziert. Das invasive Zervixkarzinom ist hingegen seltener vertreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 55 Jahren (siehe Abbildung 2).

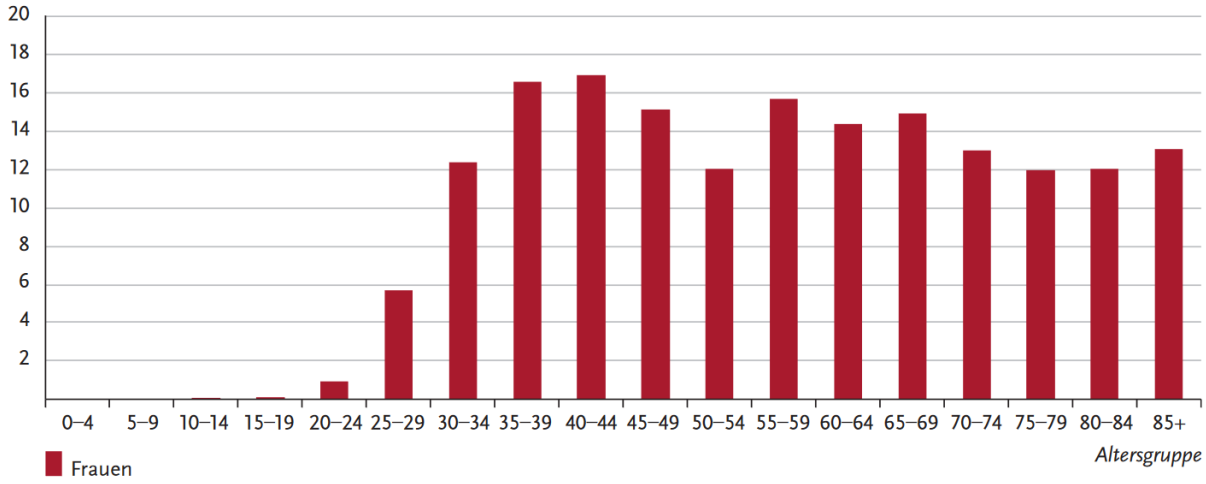

Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 2017-2018
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (1)

Prävalenz des Zervixkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patientinnen, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt; hier zum Zeitpunkt 31. Dezember 2018) mit 16.600 Frauen an (siehe Tabelle 3-4). Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31. Dezember 2018) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind (1).

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 Jahre werden zunächst die rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2023-2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2023-2027 berechnet (48). Als Grundlage für die Extrapolation dienen die in Tabelle 3-5 angegebenen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Zervixkarzinoms der Jahre 2013-2018.

Tabelle 3-5: Inzidenz, rohe Inzidenzraten, 5-Jahres-Prävalenz und rohe 5-Jahres-Prävalenz-Raten des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) bei Patientinnen in Deutschland in den Jahren 2013-2018; Datenbasis ZfKD

Jahr	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2013	4.662	11,3	18.162	44,1
2014	4.582	11,1	17.752	42,9
2015	4.504	10,8	17.480	42,0
2016	4.364	10,5	17.003	40,7
2017	4.427	10,6	16.722	39,9
2018	4.322	10,3	16.567	39,4

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quelle: (47)

Veränderung der Inzidenz und Prävalenz – Patientinnen mit einem Zervixkarzinom

Die Inzidenzrate der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom lässt über die letzten verfügbaren Jahre einen deutlich sinkenden Trend erkennen (siehe Tabelle 3-5).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird von einer stetigen Abnahme der Inzidenz ausgegangen. Die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 basiert auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2013-2018 (siehe Tabelle 3-5). Hierfür wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe Inzidenzrate: $y = –0,1943x + 402,35$; $R^2 = 0,9260$

Die Inzidenz (Fallzahl) für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre (2023-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 4.018 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-6).

Ebenso wird für die Prävalenz von einer deutlichen Abnahme der Fallzahlen ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2013-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz: $y = –0,9657x + 1987,9$; $R^2 = 0,9844$

Die Prävalenz (Fallzahl) für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre (2023-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 14.929 (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz, rohe Inzidenzraten, 5-Jahres-Prävalenz und rohe 5-Jahres-Prävalenz-Raten des Zervixkarzinoms bei Patientinnen in Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre 2023–2027

Jahr	Geschätzte Bevölkerungs-zahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	42.292	4.018	9,5	14.929	35,3
2023	42.308	3.935	9,3	14.512	34,3
2024	42.305	3.850	9,1	14.088	33,3
2025	42.283	3.763	8,9	13.700	32,4
2026	42.241	3.675	8,7	13.264	31,4
2027	42.192	3.586	8,5	12.826	30,4

Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen.

G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000

Quelle: (48, 49)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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	1.496-1.734	1.317-1.527
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 Abbildung 3.

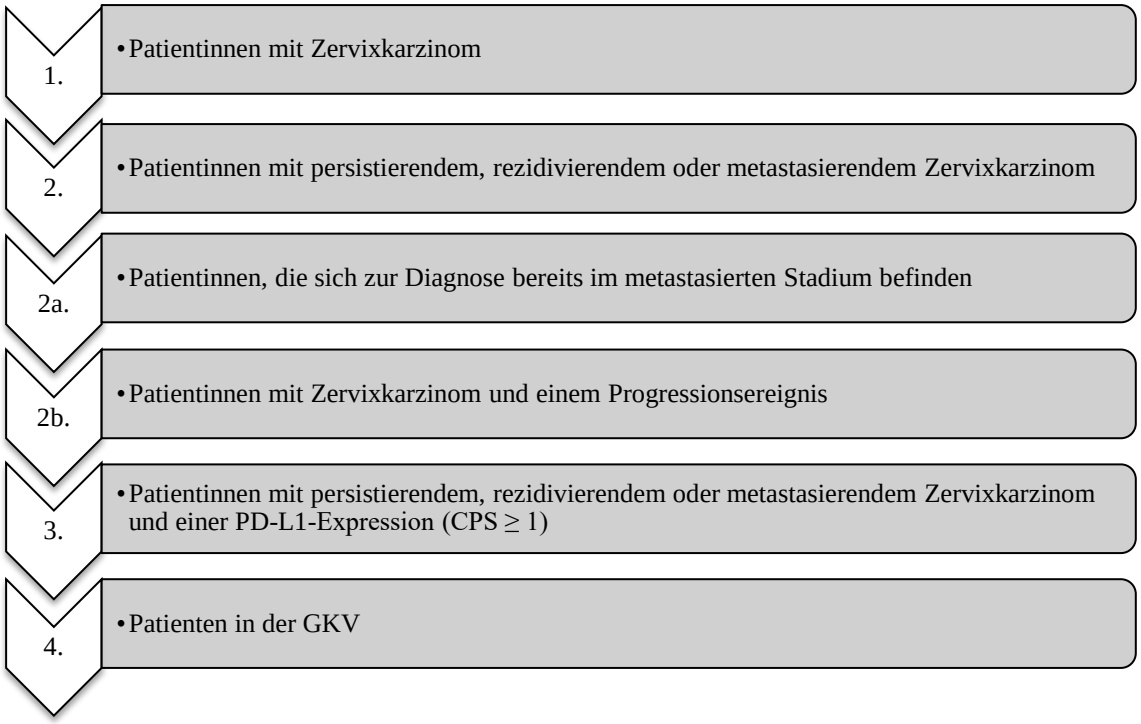

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

1. Patientinnen mit Zervixkarzinom

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom, die im Jahr 2022 zu behandeln sind, wird die prognostizierte Inzidenz des Jahres 2022 – **4.018 Patientinnen** – herangezogen und dient im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation in den Schritten 2-4 (48).

2. Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom

Die Anzahl der Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom setzt sich aus der Summe der Teilschritte 2a-2b zusammen, welche im Folgenden erläutert werden.

2a. Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium befinden

Zunächst wird der Anteil der Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) befinden aus der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 herangezogen. Laut dieses Berichts liegt der **Anteil bei 18 %** (1). Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich eine **Anzahl von 723 Patientinnen**, welche sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) befinden (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anteil und Anzahl der Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) befinden

	Quelle	**Anteil (%)**
Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) befinden	RKI „Krebs in Deutschland“ 2017/2018 (1)	**18**
RKI: Robert Koch-Institut		

2b. Patientinnen mit Zervixkarzinom und einem Progressionsereignis

Für den Anteil an Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom wird auf aktuelle Daten des Tumorregisters München zurückgegriffen (50). Dieses Register umfasst Daten von Kliniken und Ärzten aus der Region Oberbayern, der Stadt München und dem Landkreis Landshut aus den Diagnosejahren 1998-2020. Die erhobenen Daten zu Patientinnen mit einem Zervixkarzinom beziehen sich auf 2,48 Millionen Frauen im epidemiologischen Einzugsgebiet. Aufgrund der Größe des betrachteten Kollektivs und der Aktualität der Erhebung können diese Daten als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden. Unter der Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form einer Persistenz, eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt, wird für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Tumor auf die im Tumorregister angegebenen Zahlen an Patientinnen mit Progressionsereignis zurückgegriffen. Bei diesen handelt es sich um Patientinnen aus den Stadien I-III, sowie aus dem fortgeschrittenen Stadium IVA, welche eine Progression in Form eines Lokalrezidivs, eines lokoregionären Rezidivs, einer Metastasierung oder einer unspezifischen Progression vorweisen. Von den insgesamt 4.426 ausgewerteten Patientinnen mit Zervixkarzinom lag demnach für 1.291 Patientinnen ein klinischer Hinweis auf ein Lokalrezidiv, ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Metastasierung vor. Dies entspricht einem Anteil von 29,2 %. Bei insgesamt 1.652 Patientinnen lag ein klinischer Hinweis auf ein Lokalrezidiv, ein lokoregionäres Rezidiv, eine Metastasierung oder eine unspezifische Progression vor. Dies entspricht einem Anteil von 37,3 %. Somit ergibt sich für die Anzahl der Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom eine **Spanne von 29,2 %-37,3 %** (siehe Tabelle 3-9). Unter Anwendung dieser Anteile auf die Differenz der in Schritt 1 und in Schritt 2a berechneter Patientinnen ergibt sich eine Spanne von **961-1.230 Patientinnen** mit Zervixkarzinom und einem Progressionsereignis.

Da nicht alle Patientinnen mit einem Progressionsereignis in der ersten Therapielinie mit einer systemischen Therapie behandelt werden, ist für die berechnete Anzahl der Patientinnen in diesem Schritt von einer Überschätzung auszugehen. Es liegen keine Daten zur genauen Bezifferung dieses Anteils vor.

Tabelle 3-9: Anteil an Patientinnen mit Zervixkarzinom und einem Progressionsereignis auf Basis aktueller Daten des Tumorregisters München

	Quelle	**N**	**n**	**%[a]**
Patientinnen mit Progressionsereignis: Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv und Metastasierung	Tumorregister München (50)	4.426	1.291	**29,2**
Patientinnen mit Progressionsereignis: Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Metastasierung oder unspezifische Progression	Tumorregister München (50)	4.426	1.652	**37,3**
a: Eigene Berechnung N: Gesamtzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen				

Als Summe der Teilschritte 2a-b ergibt sich eine Anzahl von **1.684-1.953** Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom.

Insgesamt ist für die berechnete Anzahl der Patientinnen in diesem Schritt von einer Überschätzung auszugehen. Dies wird wie folgt begründet:

Eine besondere Herausforderung stellt die Abgrenzung des Anteils an kurativ bzw. palliativ behandelbaren Patientinnen dar. Die Daten des Tumorregisters München geben keine Auskunft darüber, ob sich die betroffenen Patientinnen noch einer kurativen Therapie unterziehen können oder sie sich bereits in einer palliativen Therapiesituation befinden.

Ebenso kann nicht beziffert werden, welcher Anteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie ablehnen wird. Mit Blick auf die palliative Situation und die dann erfolgende systemische Erstlinientherapie des Zervixkarzinoms stellt sich für Ärzte und Patientinnen auch die Frage, ob eine Therapie sinnvoll bzw. möglich ist und dem Wunsch der Patientinnen entspricht. Nicht alle Patientinnen beginnen eine solche Therapie. Aufgrund der spärlichen Datenlage im deutschen Versorgungsraum war es für diese relativ seltene Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, geeignete Daten zu finden, die eine Abschätzung des Anteils der Patientinnen erlaubt hätte, die sich für den Beginn der palliativen, systemischen Therapie entscheiden.

3. Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom und einer PD-L1-Expression (CPS ≥ 1)

Zervixkarzinome haben die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen (51). Hierbei spielen der PD-1/PD-L1-Signalweg und insbesondere die Expression von PD-L1, eine entscheidende Rolle (51, 52). Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen sowie auf tumor-assoziierte Immunzellen führt bei vielen Tumorentitäten, u. a. Zervixkarzinomen, zu einer schlechteren Prognose (40-42, 53). Mittels der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Phase-III-Studie KEYNOTE 826 konnte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder

metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden.

Die PD-L1-Expression von Tumorzellen bzw. tumorassoziierten Immunzellen hat sich erst kürzlich als prädiktiver Biomarker in der Indikation des Zervixkarzinoms etabliert. Entsprechend liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, in denen der Anteil an Patientinnen mit PD-L1-exprimierendem Zervixkarzinom beschrieben wird. Im Folgenden wird daher die Studie KEYNOTE 826 als alleinige Quelle herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4 A). Für den Anteil der Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) wird somit von einem **Anteil von 88,8 %** ausgegangen (siehe Tabelle 3-10). Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich eine Spanne von **1.496-1.734 Patientinnen** mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom mit einer PD-L1-Expression (CPS ≥ 1).

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1)

	Quelle	**Anteil (%)**
Anteil der Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1)	KEYNOTE 826 (12)	**88,8**
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

4. Patienten in der GKV

Es wird von einem **Anteil von 88,0 %** Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (54) – diese belaufen sich auf 73.274.000 GKV-Versicherte im Jahr 2021 (Stand: Juli 2021) – sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 (Stand: 30. September 2021), basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (55) (siehe Tabelle 3-11), herangezogen. Unter Anwendung dieses Anteils ergeben sich **1.317-1.527 Patientinnen** in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten in der GKV

	2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.222.442
GKV-Versicherte	73.274.000
Anteil GKV-Versicherte	**88,0 %**
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (54, 55)	

Ergänzender Schritt

Zur Schätzung des Anteils der Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1), für die nach einer erfolgten Erstlinientherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt wurde auf Daten von Modul 4 A des vorliegenden Dossiers zurückgegriffen. Der Anteil an Patientinnen, die in der Studie KEYNOTE 826 nach der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab noch eine weitere, andere systemische Therapie erhalten haben, liegt zwischen 16,5 % im Pembrolizumab-Arm und 22,2 % im Kontrollarm. Im Mittel ergibt sich hieraus ein **Anteil von 19,4 %**. Unter Anwendung dieses Anteils auf die Patientinnen in der Zielpopulation ergeben sich **255-295 Patientinnen**, für welche nach einer Erstlinientherapie eine weitere antineoplastische Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommt.

Die Anzahl an Patientinnen in der Erstlinientherapie ergibt sich aus der Differenz der unter Schritt 4 berechneten Patientinnen in der Zielpopulation und der Anzahl an Patientinnen in der Zweitlinie. Somit ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet **1.062-1.232 Patientinnen**, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen.

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-12 werden, ausgehend von der Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom und der unter 2. bis 4. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-7 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patientinnen bzw. der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patientinnen (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patientinnen mit Zervixkarzinom		4.018		(48)
2. Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom	Summe der Teilschritte 2a-b			

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patientinnen (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
2a. Patientinnen, die sich zur Diagnose bereits im metastasierten Stadium befinden	18 % von Schritt 1	723		siehe Tabelle 3-8
2b. Patientinnen mit Zervixkarzinom und einem Progressionsereignis	29,2-37,3 % von der Differenz Schritt 1-Schritt 2a	961	1.230	siehe Tabelle 3-9
Summe Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom	Summe der Teilschritte 2a-b	1.684	1.953	
3. Patientinnen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom und einer PD-L1-Expression (CPS ≥ 1)	88,8 % von Schritt 2	1.496	1.734	siehe Tabelle 3-10
4. Patienten in der GKV	88,0 % von Schritt 3	1.317	1.527	siehe Tabelle 3-11
Davon Patientinnen in der Erstlinie	Differenz Schritt 4 – Anzahl Patientinnen in der Zweitlinie	**1.062**	**1.232**	
Davon Patientinnen, für die nach einer Erstlinientherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	19,4 % von Schritt 4	**255**	**295**	Modul 4 A

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

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patientinnen, 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 Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.062-1.232
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde	255-295
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in der Erstlinientherapie konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten 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 den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ herangezogen (2). Zusätzlich wurden Angaben aus internationalen Leitlinien sowie Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen entnommen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (47), sowie auf die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 (1).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (47) sowie Daten aus der Studie KEYNOTE 826 entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV (54) vom Juli 2021 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30. September 2021 (basierend auf dem Zensus 2011) (55).

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.05.2022]
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e VDKe, V. und Deutschen Krebshilfe e, V. (AWMF),. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLl_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf. [Zugriff am: 09.05.2022]
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51-C58). 2021. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kodesuche/htmlgm2018/block-c51-c58.htm#C53. [Zugriff am: 09.05.2022]
4. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells. 2019;8(6).
5. Robert Koch-Institut (RKI). Humane Papillomviren, RKI-Ratgeber. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
6. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. Nature Reviews Cancer. 2018;18(4):240-54.
7. Andresh J. Gelbe Liste - Zervixkarzinom. 2019. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/zervixkarzinom. [Zugriff am: 24.05.2022]
8. DocCheck Medical Services GmbH. Zervikale intraepitheliale Neoplasie. 2022. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Zervikale_intraepitheliale_Neoplasie. [Zugriff am: 02.05.2022]
9. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
10. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cervical Cancer. Frontiers in pharmacology. 2019;10:65.
11. Reinmuth N HD, Reck M. . Nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. Dtsch Med Wochenschr 2015;140(5):329-33.
12. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA,. Clinical Study Report KEYNOTE 826: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Data-Cutoff 03-MAY-2021. Report Date 10-AUG-2021. 2021.

13. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. New England Journal of Medicine. 2021;385(20):1856-67.
14. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. Gynecologic oncology. 2007;105(1):228-33.
15. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(6):Cd001318.
16. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstetrics and gynecology. 1974;44(2):265-72.
17. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer. 2018;18(1):530.
18. Xu F, Ma J, Yi H, Hu H, Fan L, Wu P, et al. Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: a Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2018;50(3):1113-22.
19. Boeckman HJ, Trego KS, Turchi JJ. Cisplatin sensitizes cancer cells to ionizing radiation via inhibition of nonhomologous end joining. Molecular cancer research : MCR. 2005;3(5):277-85.
20. Universitätsklinikum Jena. Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). 2022. Verfügbar unter: https://www.uniklinikum-jena.de/frauenheilkunde/Lexikon+Gyn%C3%A4kologie/Geb%C3%A4rmutterhalskrebs.html#:~:text=10%2D42%25%20der%20wegen%20Geb%C3%A4rmutterhalskrebs,von%20Patientinnen%20mit%20Zervixkarzinom%20auf. [Zugriff am: 02.05.2022]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratunganforderung 2021-B-366. 2021.
22. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(19):2129-35.
23. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet (London, England). 2017;390(10103):1654-63.
24. AMGEN GmbH. Fachinformation MVASI® Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: Juli. 2021.
25. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. The New England journal of medicine. 2014;370(8):734-43.
26. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. International journal

of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(6):1237-46.
27. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(17):1470-8.
28. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, Warshal DP, Martin LP, Rose SL, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. Gynecologic oncology. 2012;127(3):451-5.
29. Muggia FM, Blessing JA, Method M, Miller DS, Johnson GA, Lee RB, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(2):639-43.
30. Sutton GP, Blessing JA, DeMars LR, Moore D, Burke TW, Grendys EC. A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. Gynecologic oncology. 1996;63(1):25-7.
31. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecologic oncology. 2000;77(3):446-9.
32. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol. 2010;21(1):61-6.
33. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(2):625-31.
34. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(8):880-7.
35. Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, Meier DE. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. Journal of palliative medicine. 2018;21(12):1684-9.
36. World Health Organization (WHO). Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 5: Palliative Care. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2007.; 2007.
37. Anonym. NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care. 2004. S. 1-26.
38. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(6):755-60.
39. Dudgeon D, King S, Howell D, Green E, Gilbert J, Hughes E, et al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. Psycho-oncology. 2012;21(4):357-64.

40. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. Expert opinion on therapeutic targets. 2015;19(2):201-11.
41. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(35):58457-68.
42. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. PloS one. 2015;10(11):e0142656.
43. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(21):2018-28.
44. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016;387(10027):1540-50.
45. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.
46. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment Report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0117. Stand: März 2022.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage - aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
48. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Zervixkarzinom. 2022.
49. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.05.2022]
50. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C53: Zervixkarzinom. Survival. Stand: 04. April 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC53__G-ICD-10-C53-Zervixkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 02.06.2022]
51. Addeo R, Caraglia M, Iuliano G. Pembrolizumab: the value of PDL1 biomarker in head and neck cancer. Expert opinion on biological therapy. 2016;16(9):1075-8.
52. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(4):847-56.
53. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer Control. 2014;21(3):231-7.
54. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand- Monatswerte Januar - Juli 2021. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis

tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Maerz_2022_bf.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]

55. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 02.05.2022]

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 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: <u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Patientengruppe a) Erstlinie				
Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
	Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.		
		Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Cisplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Topotecan:</u> 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75 mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	6 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Carboplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Topotecan:</u> 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75 mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	6 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
		Topotecan: 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75 mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	6 Zyklen	3 Tage je Zyklus
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt				
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Nab-Paclitaxel 125 mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 8 und 15 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	3 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 30 mg/m^2 KOF wird 2 x alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	28-Tage-Zyklus: Ifosfamid 1,2 mg/m^2 KOF wird 5 x alle 4 Wochen an den Tagen 1-5 als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben.	13 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Topotecan 1,5 mg/m^2 KOF wird 5 x alle 3 Wochen an den Tagen 1-5 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	6 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über zehn Minuten gegeben.	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	7-Tage-Zyklus: Irinotecan 125 mg/m^2 KOF wird 1 x jede Woche als intravenöse Infusion über 30-90 Minuten gegeben.	52,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus

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

AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Pembrolizumab und die vom G-BA bestimmten Wirkstoffe, die Teil der zVT der Erstlinienpopulation sind, Cisplatin, Topotecan und Bevacizumab, entspricht die Dosierung den Empfehlungen der Fachinformationen (1-4).

Für die vom G-BA vergebenen zVT Paclitaxel und Carboplatin für Patientinnen in der Erstlinie wird für die Darstellung des Behandlungsmodus das in der Studie KEYNOTE 826 verwendete Therapieprotokoll zugrunde gelegt. Laut Fachinformation gibt es für Patientinnen mit Zervixkarzinom keine vorgeschriebene Dosierung von Paclitaxel oder Carboplatin. Die in der Studie KEYNOTE 826 gewählten Dosierungen von Paclitaxel und Carboplatin entsprechen gängigen Dosierungen in klinischen Studien zu Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom (5-7), sowie einschlägiger Fachliteratur zur Therapierung in Deutschland (8). Die Gabe von Paclitaxel, Cisplatin und Carboplatin ist in ihrer Behandlungsdauer auf sechs Behandlungszyklen beschränkt und entspricht somit gängiger Behandlungsprotokolle in klinischen Studien (7, 9, 10). Für Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Cisplatin oder solcher, für die sich eine Behandlung mit Cisplatin nicht eignet, stellt Carboplatin eine äquivalente Behandlungsform dar.

Die Dosierung der vom G-BA vergebenen zVT Pembrolizumab als Monotherapie, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan für die Zweitlinienpopulation entspricht der empfohlenen Dosierung der aktuellen S3-Leitlinie für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie (11). Laut Fachinformation gibt es für Patientinnen mit Zervixkarzinom keine vorgeschriebene Dosierung der genannten Arzneimittel für Patientinnen in der Zweitlinie.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten bei einer Dosierung von 50 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) (2). Die Gabe von Cisplatin ist analog zu gängigen Behandlungsprotokollen klinischer Studien in ihrer Behandlungsdauer auf sechs Behandlungszyklen beschränkt (7, 10). Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 826 erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel ebenfalls am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von drei Stunden bei einer Dosierung von 175 mg/m^2 KOF (12, 13). Die Gabe von Paclitaxel ist analog zu gängigen Behandlungsprotokollen klinischer Studien in ihrer Behandlungsdauer auf sechs

Behandlungszyklen beschränkt (7, 10). Bevacizumab wird gemäß Fachinformation am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten bei einer Dosierung von 15 mg/kg als intravenöse Infusion gegeben (4).

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Der Behandlungsmodus von Pembrolizumab, Paclitaxel und Bevacizumab entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Cisplatin. Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 826 am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten bei einer Dosierung von Area Under the Curve (AUC) 5 (13, 14). Die Gabe von Carboplatin ist analog zu gängigen Behandlungsprotokollen klinischer Studien in ihrer Behandlungsdauer auf sechs Behandlungszyklen beschränkt (7, 10).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientengruppe a) Erstlinie

Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Der Behandlungsmodus von Cisplatin, Paclitaxel und Bevacizumab entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Pembrolizumab.

Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Der Behandlungsmodus von Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Pembrolizumab.

Cisplatin + Topotecan

Der Behandlungsmodus von Cisplatin entspricht dem bereits dargestellten Behandlungsmodus in Kombination mit Pembrolizumab. Topotecan wird in Kombination mit Cisplatin gemäß Fachinformation an den Tagen 1, 2 und 3 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten bei einer Dosierung von 0,75 mg/m^2 KOF gegeben. Die Gabe von Topotecan ist laut Fachinformation in ihrer Behandlungsdauer auf sechs Behandlungszyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung beschränkt (3).

Carboplatin + Topotecan

Der Behandlungsmodus von Carboplatin entspricht dem bereits dargestellten Behandlungsmodus in Kombination mit Pembrolizumab. Der Behandlungsmodus von Topotecan entspricht dem bereits dargestellten Behandlungsmodus in Kombination mit Cisplatin.

Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab

Der Behandlungsmodus von Paclitaxel und Bevacizumab entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi in Kombination mit Pembrolizumab. Der Behandlungsmodus von

Topotecan entspricht dem bereits dargestellten Behandlungsmodus in Kombination mit Cisplatin.

Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Pembrolizumab Monotherapie

Der Behandlungsmodus von Pembrolizumab als Monotherapie entspricht den bereits dargestellten Behandlungsmodi der Kombination mit Pembrolizumab.

Nab-Paclitaxel

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Nab-Paclitaxel für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie an den Tagen 1, 8, 15 in einem dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten bei einer Dosierung von 125 mg/m^2 KOF (11). Nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (15).

Vinorelbin

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Vinorelbin für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie an den Tagen 1 und 8 in einem dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten bei einer Dosierung von 30 mg/m^2 KOF (11). Vinorelbin ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (16).

Ifosfamid

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Ifosfamid für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie an den Tagen 1 bis 5 in einem vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30-120 Minuten bei einer Dosierung von 1,2 mg/m^2 KOF (11). Vinorelbin ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (17).

Topotecan

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Topotecan für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie an den Tagen 1 bis 5 in einem dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten bei einer Dosierung von 1,5 mg/m^2 KOF (11). Topotecan ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (3).

Pemetrexed

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Pemetrexed für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten bei einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF (11). Pemetrexed ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (18).

Irinotecan

Gemäß aktueller S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Irinotecan für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit Progress nach der ersten Therapielinie in einem wöchentlichen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30-90 Minuten bei einer Dosierung von 125 mg/m^2 KOF (11). Irinotecan ist gemäß Fachinformation nicht für Patientinnen des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in der Zweitlinientherapie zugelassen (19).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4
		Oder: Pembrolizumab: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
		über 30 Minuten gegeben.	
		Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6
		Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4
		Pembrolizumab: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	8,7
		Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
		Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	6
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Patientengruppe a) Erstlinie			
Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6
		Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6
		Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
		intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	
		Bevacizumab: 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Cisplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 50 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	6
		Topotecan: 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	18
Carboplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben.	6
		Topotecan: 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	18
Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben.	6
		Topotecan: 21-Tage-Zyklus: Topotecan 0,75mg/m^2 KOF wird 3 x alle	18

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
		3 Wochen an den Tagen 1, 2 und 3 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	
		<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt			
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	8,7
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Nab-Paclitaxel 125 mg/m^2 KOF wird 3 x alle 3 Wochen an den Tagen 1, 8 und 15 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	52,2
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 30 mg/m^2 KOF wird 2 x alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	34,8
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	28-Tage-Zyklus: Ifosfamid 1,2 mg/m^2 KOF wird 5 x alle 4 Wochen an den Tagen 1-5 als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben.	65

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Topotecan 1,5 mg/m² KOF wird 5 x alle 3 Wochen an den Tagen 1-5 als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	30
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über zehn Minuten gegeben.	17,4
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	7-Tage-Zyklus: Irinotecan 125 mg/m² KOF wird 1 x jede Woche als intravenöse Infusion über 30-90 Minuten gegeben.	52,1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Falls nicht anders unter der Spalte "Behandlungsmodus" angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen. Dies ist der Fall für die Therapie mit Pembrolizumab, sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch als Monotherapie. Für die zVT Bevacizumab in der Erstlinientherapie als auch für die zVT Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Pemetrexed und Irinotecan in der Zweitlinientherapie besteht ebenso keine Beschränkung. Die zVT der Erstlinientherapie Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Topotecan werden in der klinischen Praxis analog zur Situation in der Studie KEYNOTE 826 in ihrer Behandlungsdauer beschränkt. So ist das Behandlungsschema von Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel analog zu gängigen Behandlungsprotokollen klinischer Studien auf sechs Behandlungszyklen beschränkt (7, 10). Das Behandlungsschema der zVT Topotecan wird sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie über sechs Behandlungszyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung wiederholt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg
		Oder: <u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 8,7	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
		Paclitaxel: 6	175 mg/m² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg + 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.980 mg
		Cisplatin: 6	50 mg/m² KOF; 1 Durchstechflasche à 100 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 600 mg
		Bevacizumab: 17,4	15 mg/kg; 11 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 11 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 191,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 19.140 mg
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 8,7	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 6	175 mg/m^2 KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg + 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.980 mg
		<u>Carboplatin:</u> 6	AUC 5; 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg + 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.900 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 17,4	15 mg/kg; 11 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 11 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 191,4 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
				à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 19.140 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Patientengruppe a) Erstlinie				
Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Paclitaxel:</u> 6	175 mg/m^2 KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg + 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.980 mg
		<u>Cisplatin:</u> 6	50 mg/m^2 KOF; 1 Durchstechflasche à 100 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 600 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 17,4	15 mg/kg; 11 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 11 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 191,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 19.140 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Paclitaxel:</u> 6	175 mg/m² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg + 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.980 mg
		<u>Carboplatin:</u> 6	AUC 5; 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg + 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.900 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 17,4	15 mg/kg; 11 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 11 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 191,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 19.140 mg
Cisplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem	<u>Cisplatin:</u> 6	50 mg/m² KOF; 1 Durchstechflasche à 100 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)			Jahresdurchschnitts-verbrauch: 600 mg
		Topotecan: 18	0,75mg/m² KOF; 2 Durchstechflaschen à 1 mg	6 Zyklen x 3 Tage x 2 Durchstechflaschen à 1 mg Gesamtverbrauch = 36 Durchstechflaschen à 1 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 36 mg
Carboplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Carboplatin: 6	AUC 5; 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg) Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg + 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.900 mg
		Topotecan: 18	0,75mg/m² KOF; 2 Durchstechflaschen à 1 mg	6 Zyklen x 3 Tage x 2 Durchstechflaschen à 1 mg Gesamtverbrauch = 36 Durchstechflaschen à 1 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 36 mg
Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem	Paclitaxel: 6	175 mg/m² KOF; 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	6 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg) Gesamtverbrauch =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)			6 Durchstechflaschen à 300 mg + 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.980 mg
		<u>Topotecan:</u> 18	0,75mg/m^2 KOF; 2 Durchstechflaschen à 1 mg	6 Zyklen x 3 Tage x 2 Durchstechflaschen à 1 mg Gesamtverbrauch = 36 Durchstechflaschen à 1 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 36 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 17,4	15 mg/kg; 11 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 11 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 191,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 19.140 mg
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt				
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden	21-Tage-Zyklus: 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Tumoren (CPS ≥ 1)	Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.480 mg
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	52,2	125 mg/m^2 KOF; 3 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 3 Tage x 3 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 156,6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 15.660 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	34,8	30 mg/m^2 KOF; 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	17,4 Zyklen x 2 Tage x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg) Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 50 mg + 34,8 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.088 mg
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom	65	1,2 mg/m^2 KOF; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	13 Zyklen x 5 Tage x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Gesamtverbrauch = 65 Durchstechflaschen à 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)			Jahresdurchschnitts-verbrauch: 65.000 mg
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	30	1,5 mg/m^2 KOF; 3 Durchstechflaschen à 1 mg	6 Zyklen x 5 Tage x 3 Durchstechflaschen à 1 mg Gesamtverbrauch = 90 Durchstechflaschen à 1 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 90 mg
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	17,4	500 mg/m^2 KOF; 2 Durchstechflaschen à 500 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 500 mg Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 17.400 mg
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	52,1	125 mg/m^2 KOF; 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	52,1 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg) Gesamtverbrauch = 104,2 Durchstechflaschen à 100 mg + 52,1 Durchstechflaschen à 40 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 12.504 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel auf gängigen Dosierungen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient für die zVT basieren auf Angaben aus der aktuell gültigen Fachinformation, der aktuellen S3-Leitlinie oder der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr der Studie KEYNOTE 826 entnommen werden kann.

Bei Arzneimitteln, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (20) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (21). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (22). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF für Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg aufgeführt (23).

Die Kalkulation der Körperoberfläche *O* erfolgte in Bezug auf das Gewicht *G* und die Körpergröße *H* anhand der folgenden Formel (21):

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

$O(♀) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184\ O(♀) = 1,764620421\ m^2$

Daraus ergibt sich die KOF von 1,76 m^2 für Frauen, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden kann.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Paclitaxel, Cisplatin, Topotecan, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Pemetrexed und Irinotecan werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen errechnet (1,76 m^2, siehe vorheriger Abschnitt). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert.

Im Studienprotokoll wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 5 empfohlen. Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel (24):

Carboplatin-Dosis=Ziel-AUC×(glomeruläre Filtrationsrate+25)

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wurde anhand folgender Formel berechnet (24):

GFR=Geschlecht × ((140-Alter)/Serumkreatinin) × (Gewicht/72)

Gemäß den Angaben des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2017 45,8 Jahre für Frauen (25). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (26). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden auch für die Berechnung der Carboplatin-Dosis dem Mikrozensus 2017 entnommen (Frauen: 68,7 kg) (23).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (24):

GFR(♀)=0,85 × ((140-45,8)/0,75) × (68,7/72)

GFR(♀)=101,9 ml/min

Carboplatin-Dosis(♀)=AUC 5×(101,9+25)

Carboplatin-Dosis(♀)=634,3 mg

Daraus ergibt sich eine Carboplatin-Dosis von 634,3 mg für die Kombination mit Paclitaxel Bevacizumab oder Topotecan, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 €[a] (1,77 €[b]; 170,17 €[c])
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Paclitaxel	Tillomed 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 102,13 €	96,05 €[a] (1,77 €[b]; 4,31 €[c])
	Tillomed 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 891,24 €	847,71 €[a] (1,77 €[b]; 41,76 €[c])
Cisplatin	CISPLATIN ACCORD 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 76,55 €	71,68 €[a] (1,77 €[b]; 3,10 €[c])
Carboplatin	Fresenius Kabi 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,62 €	31,74 €[a] (1,77 €[b]; 1,11 €[c])
	Fresenius Kabi 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,81 €	285,30 €[a] (1,77 €[b]; 13,74 €[c])
Bevacizumab	MVASI® Amgen 25 mg/ml 1 Stück: Taxe-VK = 396,75 €	373,64 €[a] (1,77 €[b]; 21,34 €[c])
Topotecan	TOPOTECAN ACCORD 1 mg/ml 1 Stück: Taxe-VK = 82,49 €	77,34 €[a] (1,77 €[b]; 3,38 €[c])

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**
Nab-Paclitaxel	ABRAXANE 5 mg/ml 100mg 1 Stück: Taxe-VK = 429,33 €	407,72 €[a] (1,77 €[b]; 19,84 €[c])
Vinorelbin	BENDARELBIN 10 mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 38,87 €	35,79 €[a] (1,77 €[b]; 1,31 €[c])
	BENDARELBIN 10 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 152,61 €	144,13 €[a] (1,77 €[b]; 6,71 €[c])
Ifosfamid	IFO-cell N 1000 Infusionslösung 1 Stück: Taxe-VK = 49,84 €	46,24 €[a] (1,77 €[b]; 1,83 €[c])
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross 500 mg 1 Stück: Taxe-VK = 266,85	252,95 €[a] (1,77 €[b]; 12,13 €[c])
Irinotecan	IRINOTECAN HCl AqVida 20 mg/ml 40mg 1 Stück: Taxe-VK = 85,56 €	74,38 €[a] (1,77 €[b]; 9,41 €[c])
	IRINOTECAN HCl AqVida 20 mg/ml 100mg 1 Stück: Taxe-VK = 198,25 €	172,82 €[a] (1,77 €[b]; 23,66 €[c])

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; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 1. 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 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-16) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-17) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: 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 + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (2 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	99.714,53 € + 5.662,56 € + 430,08 € + = 105.807,17 € Mit Bevacizumab: 99.714,53 € + 5.662,56 € + 430,08 € + 71.514,70 € = 177.321,86 €
	Oder: <u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 8,7 Zyklen x (4 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	
	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 30 mg + 1 x 300 mg)	6 Zyklen x (1 x 96,05 €+ 1 x 847,71 €) = 5.662,56 €	
	<u>Cisplatin:</u> 50 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 100 mg)	6 Zyklen x (1 x 71,68 €) = 430,08 €	
	<u>Bevacizumab:</u> 15 mg/kg 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (11 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (11 x 373,64 €) = 71.514,70 €	
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (2 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	99.714,53 € + 5.662,56 € + 1.902,24 € = 107.279,33 € Mit Bevacizumab: 99.714,53 € +
	<u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 8,7 Zyklen x (4 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	

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**
	Paclitaxel: 175 mg/m2 KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 30 mg + 1 x 300 mg)	6 Zyklen x (1 x 96,05 €+ 1 x 847,71 €) = 5.662,56 €	5.662,56 € + 1.902,24 € + 71.514,70 € = 178.794,02 €
	Carboplatin: AUC 5 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 600 mg + 1 x 50 mg)	6 Zyklen x (1 x 285,30 € + 1 x 31,74 €) = 1.902,24 €	
	Bevacizumab: 15 mg/kg 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (11 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (11 x 373,64 €) = 71.514,70 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Patientengruppe a) Erstlinie			
Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 30 mg + 1 x 300 mg)	6 Zyklen x (1 x 96,05 €+ 1 x 847,71 €) = 5.662,56 €	5.662,56 € + 430,08 € = 6.092,64 € Mit Bevacizumab: 5.662,56 € + 430,08 € + 71.514,70 € = 77.607,34 €
	Cisplatin: 50 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 100 mg)	6 Zyklen x (1 x 71,68 €) = 430,08 €	
	Bevacizumab: 15 mg/kg 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (11 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (11 x 373,64 €) = 71.514,70 €	
Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 30 mg + 1 x 300 mg)	6 Zyklen x (1 x 96,05 €+ 1 x 847,71 €) = 5.662,56 €	5.662,56 € + 1.902,24 € = 7.564,80 €

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**
	Carboplatin: AUC 5 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 600 mg + 1 x 50 mg)	6 Zyklen x (1 x 285,30 € + 1 x 31,74 €) = 1.902,24 €	Mit Bevacizumab: 5.662,56 € + 1.902,24 € 71.514,70 € = 79.079,50 €
	Bevacizumab: 15 mg/kg 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (11 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (11 x 373,64 €) = 71.514,70 €	
Cisplatin + Topotecan	Cisplatin: 50 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 100 mg)	6 Zyklen x (1 x 71,68 €) = 430,08 €	430,08 € + 2.784,24 € = 3.214,32 €
	Topotecan: 0,75 mg/m² KOF 3 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (3 x 2 x 1 mg)	6 Zyklen x (2 x 71,95 €) = 2.784,24 €	
Carboplatin + Topotecan	Carboplatin: AUC 5 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 600 mg + 1 x 50 mg)	6 Zyklen x (1 x 285,30 € + 1 x 31,74 €) = 1.902,24 €	1.902,24 € + 2.784,24 € = 4.686,48 €
	Topotecan: 0,75 mg/m² KOF 3 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (3 x 2 x 1 mg)	6 Zyklen x (2 x 71,95 €) = 2.784,24 €	
Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (1 x 30 mg + 1 x 300 mg)	6 Zyklen x (1 x 96,05 € + 1 x 847,71 €) = 5.662,56 €	5.662,56 € + 2.784,24 € = 8.446,80 € Mit Bevacizumab: 5.662,56 € + 2.784,24 € + 71.514,70 € = 79.961,50 €
	Topotecan: 0,75 mg/m² KOF 3 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (3 x 2 x 1 mg)	6 Zyklen x (2 x 71,95 €) = 2.784,24 €	

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**
	Bevacizumab: 15 mg/kg 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (11 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (11 x 373,64 €) = 71.514,70 €	
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt			
Pembrolizumab	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg)	17,4 Zyklen x (2 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	99.714,53 €
	Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	Oder: 8,7 Zyklen x (4 x 2.865,36 €) = 99.714,53 €	99.714,53 €
Nab-Paclitaxel	125 mg/m^2 KOF 3 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (3 x 100 mg)	63.848,95 €	63.848,95 €
Vinorelbin	30 mg/m^2 KOF 2 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (1 x 50 mg + 1 x 10 mg)	6.261,22 €	6.261,22 €
Ifosfamid	1,2 mg/m^2 KOF 5 x alle 4 Wochen für 13 Zyklen (1 x 1.000 mg)	3.005,60 €	3.005,60 €
Topotecan	1,5 mg/m^2 KOF 5 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (3 x 1 mg)	6.960,60 €	6.960,60 €
Pemetrexed	500 mg/m^2 KOF 1 x alle 3 Wochen für 17,4 Zyklen (2 x 500 mg)	8.802,66 €	8.802,66 €
Irinotecan	125 mg/m^2 KOF 1 x jede Woche für 52,1 Zyklen (2 x 100 mg + 1 x 40 mg)	21.883,04 €	21.883,04 €

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**
Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. AUC: Area Under the Curve; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-18 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 Zyklen und die tägliche Dosierung der einzelnen Therapien 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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 oder 8,7
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 oder 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**
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Patientengruppe a) Erstlinie				
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Hydratation: 3 Liter pro Tag isotonische 0,9 % Natriumchloridlösung	1	6
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (375 ml Mannitollösung 10 %)	1	6
Carboplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6

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**
Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metatasiertem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	18
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	18
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt				
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 oder 8,7
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 oder 8,7
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	1	1
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	52,2
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	52,2

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**
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34,8
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	65
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	5	65
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	30
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	5	30
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4

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**
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	52,1
CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

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

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

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für die vorgegebene Anzahl an maximalen Zyklen berechnet. Besteht für die Behandlungsdauer keine Beschränkung wurden die Leistungen für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patientin in Frage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Pemetrexed, Irinotecan und Topotecan ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (2, 3, 12, 14-19).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 4).

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Topotecan, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Ifosfamid erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion über mindestens zehn Minuten (1, 3, 15-18). Die Behandlung mit Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Irinotecan und Bevacizumab erfolgt als intravenöse Infusion mindestens 60 Minuten (2, 4, 12, 14, 19).

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren (1).

Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)

Prä- und Posthydratation

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen. Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vorgesehen (2). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung (375 ml einer 10%igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	40,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Patientengruppe a) Erstlinie	
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Cisplatin	
Hydratation: 3 Liter pro Tag isotonische 0,9 % Natriumchloridlösung	8,14 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (375 ml Mannitollösung 10 %)	9,11 €
Bevacizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Carboplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Topotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	40,00 €
Nab-Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Vinorelbin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Ifosfamid	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Topotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Pemetrexed	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (27).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (28).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 40,00 € abrechnungsfähig (28).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (4 x 3.000 ml) berechnet und mit 8,14 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 10%iger Mannitollösung werden anhand der MANNITOL Infusionslösung 10 mit 9,11 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-20).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab			
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	21-Tage-Zyklus: 1.235,40 € 42-Tage-Zyklus: 617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	21-Tage-Zyklus: 131,37 € 42-Tage-Zyklus: 65,69 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	21-Tage-Zyklus: 40,00 € 42-Tage-Zyklus: 40,00 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Cisplatin		Hydratation: 3 Liter pro Tag isotonische 0,9 % Natriumchloridlösung	48,81 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (375 ml Mannitollösung 10 %)	54,66 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1235,40 €

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**
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	21-Tage-Zyklus: 2.705,32 € 42-Tage-Zyklus: 2.021,94 € 21-Tage-Zyklus mit Bevacizumab: 4.264,19 € 42-Tage-Zyklus mit Bevacizumab: 3.580,80 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab			
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	21-Tage-Zyklus: 1.235,40 € 42-Tage-Zyklus: 617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	21-Tage-Zyklus: 131,37 € 42-Tage-Zyklus: 65,69 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	21-Tage-Zyklus: 40,00 € 42-Tage-Zyklus: 40,00 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €

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**
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	21-Tage-Zyklus: 2.601,85 € 42-Tage-Zyklus: 1.918,47 € 21-Tage-Zyklus mit Bevacizumab: 4.160,72 € 42-Tage-Zyklus mit Bevacizumab: 3.477,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Patientengruppe a) Erstlinie			
Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab			
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Cisplatin		Hydratation: 3 Liter pro Tag isotonische 0,9 % Natriumchloridlösung	48,81 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (375 ml Mannitollösung 10 %)	54,66 €

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**
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.298,55 € Mit Bevacizumab: 2.857,42 €
Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab			
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.195,08 € Mit Bevacizumab: 2.753,95 €
Cisplatin + Topotecan			
Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder	Hydratation: 3 Liter pro Tag isotonische 0,9 % Natriumchloridlösung	48,81 €

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**
	metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (375 ml Mannitollösung 10 %)	54,66 €
Topotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	135,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.294,91 €
Carboplatin + Topotecan			
Carboplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €
Topotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	135,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.191,44 €
Paclitaxel + Topotecan ± Bevacizumab			
Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	486,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	111,54 €

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**
Topotecan		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.458,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	135,90 €
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.191,44 € Mit Bevacizumab: 3.750,31 €
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt			
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	21-Tage-Zyklus: 1.235,40 € 42-Tage-Zyklus: 617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	21-Tage-Zyklus: 131,37 € 42-Tage-Zyklus: 65,69 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	21-Tage-Zyklus: 40,00 € 42-Tage-Zyklus: 40,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	21-Tage-Zyklus: 1.406,77 € 42-Tage-Zyklus: 723,39 €
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €

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**
	Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	394,11 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.622,31 €
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	262,74 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3.081,54 €
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5.265,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	490,75 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.755,75 €
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.430,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	226,50 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.656,50 €
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.540,77 €
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.220,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	968,54 €

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
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.188,64 €
CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Die Zusatzkosten pro Patientin ergeben sich aus den in Tabelle 3-19 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-20 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannbreite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 1.062-1.232 erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in der Erstlinientherapie und 255-295 Patientinnen in der Zweitlinientherapie (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	105.807,17 €	497,92 €	2.207,40 €	108.512,49 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	177.321,86 €	821,39 €	3.442,80 €	181.586,05 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	105.807,17 €	432,24 €	1.589,70 €	107.829,10 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	177.321,86 €	755,70 €	2.825,10 €	180.902,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	107.279,33 €	394,45 €	2.207,40 €	109.881,18 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	178.794,02 €	717,92 €	3.442,80 €	182.954,74 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	107.279,33 €	328,77 €	1.589,70 €	109.197,79 €
Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	178.794,02 €	652,23 €	2.825,10 €	182.271,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Patientengruppe a) Erstlinie					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Paclitaxel + Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	6.092,64 €	326,55 €	972,00 €	7.391,19 €
Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	77.607,34 €	650,02 €	2.207,40 €	80.464,75 €
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	7.564,80 €	223,08 €	972,00 €	8.759,88 €
Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	79.079,50 €	546,55 €	2.207,40 €	81.833,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Cisplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	3.214,32 €	350,91 €	1.944,00 €	5.509,23 €
Carboplatin + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	4.686,48 €	247,44 €	1.944,00 €	6.877,92 €
Paclitaxel + Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	8.446,80 €	247,44 €	1.944,00 €	10.638,24 €
Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	79.961,50 €	570,91 €	3.179,40 €	83.711,80 €
Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	99.714,53 €	171,37 €	1.235,40 €	101.121,30 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	99.714,53 €	105,69 €	617,70 €	100.437,91 €
Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	63.848,95 €	394,11 €	4.228,20 €	68.471,26 €
Vinorelbin	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	6.261,22 €	262,74 €	2.818,80 €	9.342,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Ifosfamid	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	3.005,60 €	490,75 €	5.265,00 €	8.761,35 €
Topotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	6.960,60 €	226,50 €	2.430,00 €	9.617,10 €
Pemetrexed	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	8.802,66 €	131,37 €	1.409,40 €	10.343,43 €
Irinotecan	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21.883,04 €	968,54 €	4.220,10 €	27.071,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: (29)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

Mit Pembrolizumab steht erstmalig für das Anwendungsgebiet „Persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom erwachsener Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)“ eine Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung. Mittels Pembrolizumab ist darüber hinaus erstmals eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker bei Zervixkarzinomen möglich.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 1.317 – 1.527 Patientinnen geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patientinnen, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen,

Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

Kontraindikationen

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

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 826 brachen 39 % der Patientinnen im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) erstmalig eine Therapieoption für Patientinnen in der Erstlinie zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patientin, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patientinnen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle in Frage kommenden Patientinnen mit Pembrolizumab behandelt werden.

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

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). Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT Cisplatin, Topotecan und Bevacizumab diente die jeweilige Fachinformation (2-4).

Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT Paclitaxel und Carboplatin diente der Bericht der Studie KEYNOTE 826 (13).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragrafen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 2. Quartal 2022), der Hilfstaxe Anlage 3 und der Lauer-Taxe entnommen (27, 28).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (20). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (21).

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 3.3.7angegeben 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. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Juni 2021.
3. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Topotecan). Stand: Mai 2021.
4. AMGEN GmbH. Fachinformation MVASI® Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: Juli. 2021.
5. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. The New England journal of medicine. 2014;370(8):734-43.
6. Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. Gynecologic oncology. 2020;159(1):142-9.
7. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(19):2129-35.
8. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Das Blaue Buch - Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. Kapitel 12. Springer Verlag; 2017.
9. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. New England Journal of Medicine. 2021;385(20):1856-67.
10. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event

analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet (London, England). 2017;390(10103):1654-63.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e VDKe, V. und Deutschen Krebshilfe e, V. (AWMF),. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLl_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf. [Zugriff am: 09.05.2022]
12. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel). Stand: Dezember. 2020.
13. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA,. Clinical Study Report KEYNOTE 826: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Data-Cutoff 03-MAY-2021. Report Date 10-AUG-2021. 2021.
14. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand: Februar 2020.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand April 2021.
16. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2013.
17. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan (Ifosfamid) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand März 2021.
18. Seacross Pharma (Europe) Limited. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar 2021.
19. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2021.
20. Statistische Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2019.
21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April. . 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.05.2022]
23. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
24. Medscape. Medscape. Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) - MedCalc 3000. 2019. Verfügbar unter: https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert. [Zugriff am: 10.05.2022]

25. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2019). 2022. Verfügbar unter: https://www.bib.bund.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Servicesuche_Formular.html?nn=1222126&resourceId=1202860&input_=1222126&pageLocale=de&templateQueryString=Durchschnittsalter+der+Bev%C3%B6lkerung+in+Deutschland+%281871-2019%29.&submit.x=0&submit.y=0. [Zugriff am: 13.06.2022]
26. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2021. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#. [Zugriff am: 02.05.2022]
27. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 21. Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf. [Zugriff am: 02.06.2022]
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php. [Zugriff am: 09.05.2022]
29. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Zervixkarzinom

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt (1).

Anforderungen an die Diagnostik

PD-L1-Test

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit

KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE 826

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Verabreichung von Pembrolizumab war auch über die nach RECIST definierte Krankheitsprogression hinaus zulässig, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, 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 Kortikosteroid-Behandlung 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 826

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Schwerpunktinhalte 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 3-23: 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: • 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

Beschreibung		Fällig am
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: Fernmetastasen-freies Überleben; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien) im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Pembrolizumab behandelt wurden	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • 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	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzell-transplantation 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 Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

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

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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 3-25 beschrieben.

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Modifikation der Behandlung**
	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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Modifikation der Behandlung**
Hepatitis **HINWEIS**: Zur Behandlung von Patienten mit RCC **unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib** mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50%igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad–4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad–4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen

Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.

* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; RCC: Nierenzellkarzinom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-25 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.

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Bestimmung des PD-L1-Status

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

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 Schweregrads 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 Leberenzymerhöhung 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.

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

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

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/Fatique 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®. 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 beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7) (1).

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: Mai 2022.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information: 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 3-23 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	PD-L1-Testung	PD-L1-Test: Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.8 und 5.1). (Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 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.