

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

KEYTRUDA® in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)

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

Stand: 29.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
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.....	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	101
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) für ärztliche Leistungen gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Bestimmung der Tumorausbreitung	19
Tabelle 3-2: UICC/AJCC-TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (8. Version).....	21
Tabelle 3-3: UICC/AJCC-TNM-Klassifikation Ösophaguskarzinoms (8. Version)	22
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms	23
Tabelle 3-5: UICC-Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms.....	24
Tabelle 3-6: Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén und WHO	24
Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland.....	33
Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland	34
Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2015-2019.....	36
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2023-2028	38
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem Magenkarzinom (ICD-10 C16) in Deutschland	41
Tabelle 3-13: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem Magenkarzinom (C16) abzüglich NET und Sarkome in Deutschland	42
Tabelle 3-14: Anteil der Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens	42
Tabelle 3-15. Anteil der Patient:innen mit Erstdiagnose Magenkarzinom im Stadium IV	43
Tabelle 3-16. Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens, die eine palliativen Erstlinientherapie erhalten.....	44
Tabelle 3-17. Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinomen des GEJ, die eine palliativen Erstlinientherapie erhalten.....	45
Tabelle 3-18: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens	46
Tabelle 3-19: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des GEJ	46
Tabelle 3-20: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1).....	47

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-21: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 1$)	47
Tabelle 3-22: Anteil der Patient:innen in der GKV	48
Tabelle 3-23: Ableitung der Zielpopulation.....	48
Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patient:innen mit HER2-positivem Magenkarzinom oder Karzinom des GEJ ($CPS \geq 1$) in der Zielpopulation.....	50
Tabelle 3-25: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-28: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-30: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	83
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	94
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	97
Tabelle 3-35: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	110
Tabelle 3-36: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	112
Tabelle 3-37: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	114
Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben mit Magenkarzinom nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C16).....	27
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland für die Jahre 2017-2018	35
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	40

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
ARID1A	AT-reiches interaktives Domänen enthaltendes Protein 1A
AST	Aspartataminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BTC	Biliary Tract Cancer
CDH1	Cadherin 1
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A
CIN	Chromosomal instabil
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ERBB3	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3
EU	Europäische Union
EURD-Liste	(List of) European Union Reference Dates and frequencies of submission of periodic safety update reports

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
FDA	U. S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor-2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GS	Genomisch stabil
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer (hereditäres diffuses Magenkarzinom)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i. v.	Intravenös
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
JAK2	Januskinase 2
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
l	Liter

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
M	Metastasis (Metastase)
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MUTYH	MUTYH-assoziierte adenomatöse Polyposis
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NCI	US National Cancer Institute
NEC	Neuroendocrine Carcinoma (Neuroendokrines Karzinom)
NET	Neuroendocrine Tumor (Neuroendokriner Tumor)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PDCD1LG2	Programmed Cell Death 1-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Katalytische Untereinheit Alpha)
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies OS)
RHOA	Ras Homolog Family Member A
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RNF43	Ringfingerprotein 43
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
T	Tumor (Primärtumor)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor, Node, Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
ToGA	Trastuzumab for GAstric cancer
TP53	Tumor Suppressor Gene 53 (Tumorsuppressor-Gen 53)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
U. S.	United States (of America)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 23.08.2023 um „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt“ erweitert (1).

Entsprechend der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie wie folgt definiert:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ); Erstlinientherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Therapieoptionen Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sowie Trastuzumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin. Damit liegt mit der Studie KEYNOTE 811 eine Multikomparator-Studie vor, in der dem:der Studienarzt:Studienärztin eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen zur Verfügung steht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 09. November 2022 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-213) zur zVT für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab ist in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 20. Januar 2023 festgehalten (2).

In der vorliegenden Indikation empfehlen deutsche Leitlinien für HER2-positive Magenkarzinome eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Therapie, die um Trastuzumab ergänzt werden soll. Ein weiterer Therapiestandard besteht darüber hinaus in den Kombinationstherapien aus Trastuzumab plus Oxaliplatin und 5-FU oder Capecitabin. Cisplatin und Oxaliplatin werden als vergleichbar wirksam erachtet (3, 4). Die Toxizitätsprofile unterscheiden sich jedoch entsprechend dem angewendeten Platinderivat. Dabei zeigt eine Oxaliplatin-basierte Therapie ein geringeres Risiko für Neutropenien, Anämien, Übelkeit, Alopezie, Thromboembolien, Stomatitis und ein höheres Risiko für neurosensorische Toxizitäten und Thrombozytopenien (5).

Der G-BA erläutert, dass für das geplante Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass für Patient:innen mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt (2).

Bezüglich der genannten Therapieoptionen führt der G-BA aus, dass die Wirkstoffe Oxaliplatin, sowie Trastuzumab in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin in den aktuellen Leitlinien empfohlen, jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (2-4).

Der G-BA weist darauf hin, dass die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen kann, diese aber in jedem Fall eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie umfassen sollte (2).

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin sowie Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin als zVT, und folgt damit den Ausführungen des G-BA.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1), der finalen Niederschrift vom 20. Januar 2023 zum G-BA-Beratungsgespräch vom 09. November 2022 (2) und den deutschen Leitlinien zum Magenkarzinom (3, 4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-213. Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.11.2023]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Registernummer: 032/009OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. [Zugriff am: 09.11.2023]

5. Huang J, Zhao Y, Xu Y, Zhu Y, Huang J, Liu Y, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(23):34824-31.

3.2 Anzahl der Patient:innen 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.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Magenkarzinome sowie Karzinome des GEJ. Die Kodierung des Magenkarzinoms gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD) 10. Revision, German Modification, Version 2022 lautet: C16 „Bösartige Neubildung des Magens“. Demnach werden GEJ-Karzinome bei den Magenkarzinomen (ICD-10 C16.0 – Kardia einschließlich des GEJ) eingruppiert.

Definition/Grundlagen des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms

Das Magenkarzinom umfasst Erkrankungen, die in den proximalen Abschnitten des Magens (subkardial), im mittleren Drittel (Fundus und Korpus) und im distalen Magen (Antrum) liegen (1, 2).

Als GEJ wird der Übergangsbereich zwischen dem Ösophagus und dem Magen bezeichnet (3, 4). Bei den GEJ-Karzinomen handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome, welche durch unkontrolliertes Wachstum der drüsigen Schleimhautzellen am unteren Ende des Ösophagus entstehen (5, 6).

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

- Chromosomal instabil (CIN)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziiert
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)
- Genomisch stabil (GS)

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

Etwa 47-88 % der Magenkarzinome sind Adenokarzinome, die aus dem Drüsengewebe der Magenschleimhaut entstehen (siehe Abschnitt 3.2.4) (11-18). Magenkarzinome entwickeln sich in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen. Als allgemein akzeptierte Bestandteile der sequenziellen Entstehung des Magenkarzinoms gelten: *Helicobacter pylori*-Infektion, atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie, intraepitheliale Neoplasie und das Magenadenom (10, 19).

Ein wesentlicher Risikofaktor für eine Erkrankung an Magenkarzinom ist die bakterielle Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* (2, 20, 21). Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ist besonders an der Entstehung von nicht kardialen Tumoren beteiligt (22). Des Weiteren kann eine Infektion mit dem EBV ebenfalls mit der Entstehung von Magenkarzinomen in Verbindung gebracht werden (2, 20, 21).

Weitere Risikofaktoren für eine Erkrankung sind Tabak- und Alkoholkonsum sowie Übergewicht und Bewegungsmangel. Auch der häufige Verzehr von durch Räuchern oder Einsalzen konservierten Lebensmitteln, rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, ein hoher Salzkonsum oder aber eine fettreiche und/oder gemüse- und ballaststoffarme Ernährung steigern das Risiko für eine Erkrankung. Ferner sind ein niedriger sozioökonomischer Status und vorangegangene Magenoperationen mit einem erhöhten Auftreten von Magenkrebs assoziiert (20, 21). Einen weiteren, relativ seltenen Risikofaktor stellt die perniziöse Anämie dar (2, 21).

Fälle von Magenkrebs in der Familie erhöhen ebenfalls das individuelle Risiko an Magenkrebs zu erkranken (20). Für Verwandte ersten Grades einer Patientin oder eines Patienten mit Magenkarzinom ist das Magenkarzinomrisiko um das 2- bis 3-fache erhöht. Ursache des erhöhten Risikos könnten gemeinsame Umweltbedingungen bzw. Lebensgewohnheiten, eine gemeinsame genetische Veranlagung oder eine Kombination beider Faktoren sein (2).

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

Die Ursache für die Entstehung der GEJ-Karzinome ist bisher nicht eindeutig geklärt, jedoch gibt es bestimmte Faktoren, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Diese Risikofaktoren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation. Folgende Hauptrisikofaktoren sind für die Entstehung der GEJ-Karzinome derzeit bekannt (21, 23-26):

- Gastroösophageale Refluxerkrankung: Barrett-Ösophagus
- Barrett Metaplasie
- Rauchen
- Adipositas

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Achalasie
- Stenosen nach Verätzung mit Säuren und Laugen

Ernährungsfaktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Eine unausgewogene Ernährung mit geringen Obst- und Gemüseanteilen, häufiger Genuss von heißen Speisen und Getränken sowie der Verzehr sehr fettreicher Speisen erhöhen das Risiko für GEJ-Karzinome (5, 24-26).

Klinische Symptome des Magenkarzinoms und GEJ-Karzinoms

In den Frühstadien eines Magen- oder GEJ-Karzinoms treten meist keine charakteristischen Symptome auf, was zu einer Verzögerung der Diagnose und somit der Behandlung führt. Beschwerden treten häufig erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder bei metastasierenden Karzinomen auf (27). Die Erkrankung kann sich ggf. durch unspezifische Beschwerden wie Druck-/Völlegefühl, Abneigung gegen Fleisch, Schluckbeschwerden oder abdominale Schmerzen manifestieren (27). In fortgeschrittenen Stadien treten Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen sowie Anämie auf (28).

Durch Metastasen bedingte Symptome treten entsprechend der Lokalisation der Metastasen auf. Beim Magenkarzinom kommen Metastasen am häufigsten in der Leber, dem Peritoneum, den Lymphknoten und der Lunge vor (16, 29, 30). Symptome aufgrund von Metastasen sind Gelbsucht (Ikterus) und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Darmverschluss, Nierenstau oder Aszites bei einer Peritonealkarzinose oder Husten und Atemnot (Dyspnoe) bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung (31-34). Seltener sind Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasierung (33). Darüber hinaus können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten. Diese umfassen z. B. Gewichtsabnahme, Leistungsabnahme oder Symptome einer Anämie (Blässe, geringere Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung) (28, 32).

Diagnose des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren zur Verdachtsbestätigung und Bestimmung der Tumorausbreitung

Diagnostik	Verfahren	Beschreibung
Verdachtsdiagnostik	Endoskopie von Ösophagus, Magen und Duodenum (ÖGD) mit Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> – hochauflösende Videoendoskopie; fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung – zur Bestimmung der Lokalisation der Neoplasie – erlaubt die gleichzeitige Entnahme von Biopsien und vermeidet eine Strahlenexposition
Ausbreitungsdiagnostik	Computertomografie Thorax, Abdomen und Becken	<ul style="list-style-type: none"> – zur Abklärung von Fernmetastasen – bei kurativem Therapieansatz mit Kontrastmittel
	Sonografie Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> – zur Detektion von Lebermetastasen – ergänzend zur Computertomografie
	Sonografie Hals	<ul style="list-style-type: none"> – beim GEJ-Karzinom zur Detektion von Lymphknotenmetastasen – beim Magenkarzinom bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen
	Endosonografie	– Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention
	PET-CT	– kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren des intestinalen Typs bzw. beim nicht-siegelringzelligen Magenkarzinom bei kurativer Therapieoption in Betracht gezogen werden
	Laparoskopie	– zur Verbesserung der Therapieentscheidungen beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom vor der neoadjuvanten Therapie
<p>Quellen: (2, 10) CT: Computertomografie; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; ÖGD: Ösophagogastrroduodenoskopie</p>		

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Ähnlich der Diagnosestellung eines Magenkarzinoms ist für die Erstdiagnose eines GEJ-Karzinoms die (Video-) Endoskopie mit Entnahme von Biopsien die wichtigste und meist primäre Methode. Bildgebende Verfahren wie die Sonografie, Endosonografie, Computertomografie (CT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/CT, Magnetresonanztomografie (MRT) oder Laparoskopie mit zytologischer Untersuchung von Hals/Thorax und Abdomen kommen nach der Erstdiagnose je nach Ausdehnungsstadium des Tumors zum Einsatz, um eine prätherapeutische Stagingdiagnostik durchzuführen (2, 10, 23, 24).

Stadieneinteilung des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms

UICC/AJCC-TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms erfolgt auf Basis der Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Tumor, Node, Metastasis, TNM)-Klassifikation (8. Version) nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von regionären Lymphknoten (Node, N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (Metastasis, M). Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 zeigen die UICC/AJCC-TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms bzw. Ösophaguskarzinoms. Für die GEJ-Karzinome gibt es keine eigene UICC/AJCC-TNM-Klassifikation, deshalb ist ergänzend die UICC/AJCC-TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms dargestellt (10, 23).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-2: UICC/AJCC-TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (8. Version)

Klassifikation	Beschreibung
<i>T-Klassifikation</i>	
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Subserosa
T4	Tumor perforierte Serosa (viszerale Peritoneum) oder infiltrierte benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
T4a	Tumor perforierte Serosa
T4b	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
<i>N-Klassifikation</i>	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen ^d
<p>a: Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum</p> <p>b: Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert</p> <p>c: Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszerale Peritoneums – wird als T3 klassifiziert</p> <p>d: Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen (Aussaat) und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind</p> <p>Quellen: Modifiziert nach (2, 10)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; TNM: Tumor, Lymphknoten, Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control</p>	

Tabelle 3-3: UICC/AJCC-TNM-Klassifikation Ösophaguskarzinoms (8. Version)

Klassifikation	Beschreibung
<i>T-Klassifikation</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<i>N-Klassifikation</i>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: Modifiziert nach (2, 3, 10) AJCC: American Joint Committee on Cancer; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; Tis: Tumor in situ; TNM: Tumor, Lymphknoten, Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control	

Stadieneinteilung nach UICC

Das Magenkarzinom und das GEJ-Adenokarzinom lassen sich basierend auf der UICC/AJCC-TNM-Klassifikation in fünf Stadien einteilen. Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 zeigen die UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms bzw. des Ösophaguskarzinoms in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status. Für die GEJ-Karzinome gibt es keine eigene UICC-Stadieneinteilung, deshalb ist ergänzend die UICC-Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms dargestellt (10, 23).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: Modifiziert nach (10)			
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; Tis: Tumor in situ; UICC: Union for International Cancer Control			

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-5: UICC-Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Quelle: Modifiziert nach (3)
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; Tis: Tumor in situ; UICC: Union for International Cancer Control

Klassifikation des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms

Histologisch besteht beim Magenkarzinom eine starke Heterogenität, häufig existieren in einem Tumor mehrere unterschiedliche histologische Elemente. Die histologische Einteilung des Magenkarzinoms sollte nach den Laurén-Kriterien sowie nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) von 2019 erfolgen (siehe Tabelle 3-6) (2).

Tabelle 3-6: Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén und WHO

Laurén	WHO
<ul style="list-style-type: none"> • Intestinaler Typ • Diffuser Typ • Unbestimmbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulär • Papillär • Muzinös • Gering kohäsiv (inklusive Siegelringzellkarzinom)

Quellen: (2, 10)
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Bei der Klassifikation nach Laurén wird zwischen dem intestinalen, dem diffusen sowie dem unbestimmbaren Subtyp unterschieden. Die relativen Häufigkeiten liegen bei etwa 54 % für den intestinalen, 32 % für den diffusen und 15 % für den unbestimmbaren Subtyp. Der intestinale Subtyp ist häufig bei Männern und Menschen älteren Lebensalters anzutreffen. Es wird vermutet, dass der intestinale Subtyp mit chronisch atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie sowie *Helicobacter pylori*-Infektion assoziiert ist. Er tritt häufiger im distalen Teil

des Magens auf und ihm gehen oft lang bestehende präkanzeröse Läsionen voraus. Der diffuse Subtyp hingegen geht von der normalen Magenschleimhaut aus und ist bei Frauen und jungen Patient:innen vorherrschend (9, 10, 35).

Die WHO-Klassifikation differenziert zwischen dem tubulären, papillären, muzinösen und gering kohäsiven Subtyp (inklusive Siegelringzellkarzinom). Die Klassifizierung basiert auf dem dominierenden histologischen Muster des Karzinoms, das oft mit weniger dominanten Elementen anderer histologischer Muster zusammen vorkommt (10, 35). Das papilläre Adenokarzinom tritt häufig beim frühen Magenkarzinom auf und ist meist proximal lokalisiert. Es betrifft in der Regel ältere Menschen und ist häufig mit Lebermetastasen und einer höheren Rate an Lymphknotenbefall verbunden (35).

Eine Studie des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA)-Konsortiums schlug 2014 eine neue Klassifikation des Magenkarzinoms anhand molekularer Charakteristika vor, die auf Untersuchungen des Genoms, Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms basiert. Dabei werden vier molekulare Subtypen unterschieden, welche bereits zu Anfang des Abschnitts aufgezählt wurden.

CIN-Tumoren gehören histologisch hauptsächlich dem intestinalen Subtyp an und treten am häufigsten im Bereich der Kardia und des GEJ auf. Chromosomale Deletionen sowie Mutationen im Tumorsuppressor-Gen 53 (Tumor Suppressor Gene 53, TP53) sind bei diesen Tumoren häufig. CIN-Tumoren weisen eine Amplifikation der Gene auf, die für den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), den Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 (ERBB2), den Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3 (ERBB3), den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Fibroblast Growth Factor Receptor-2, FGFR2) und das Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (MET)-Proto-Onkogen kodieren. Veränderungen dieser Gene wurden besonders bei fortgeschrittenem/metastasiertem Magenkarzinom beobachtet (9).

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

MSI-Tumoren sind durch genomische Instabilität aufgrund von Methylierung von DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen und durch eine hohe Inzidenz von Mutationen in den Genen PIK3CA, ERBB3, Ringfingerprotein 43 (RNF43), Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN), TP53, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) und AT-reiches interaktives Domänen enthaltendes Protein 1A (ARID1A) gekennzeichnet (9). Tumoren mit einer hochfrequenten MSI (Microsatellite Instability – High, MSI-H) sind beim Magenkarzinom häufiger bei frühen

Stadien anzutreffen und treten vermehrt bei Frauen sowie älteren Personen auf. Des Weiteren sind diese Tumoren mit einer intestinalen Histologie und einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert (9, 36, 37).

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

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

Krankheitsverlauf und Prognose des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms

Das UICC-Stadium des Magenkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die Prognose dar und beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung (10). Nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierende Tumoren sind nur palliativ behandelbar sowie mit einer schlechten Prognose assoziiert (2, 10, 38). Die mediane Überlebenszeit trotz Behandlung mit sequenzieller Chemotherapie liegt bei unter einem Jahr (39). Abbildung 3-1 veranschaulicht die schlechte Prognose anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So besitzen Patient:innen mit einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierenden Magenkarzinom mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von im Schnitt 5 % laut Robert Koch-Institut (RKI) oder 6,3-7,1 % laut Tumorregister München (TRM) im Stadium IV eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu den früheren Stadien (21, 40).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

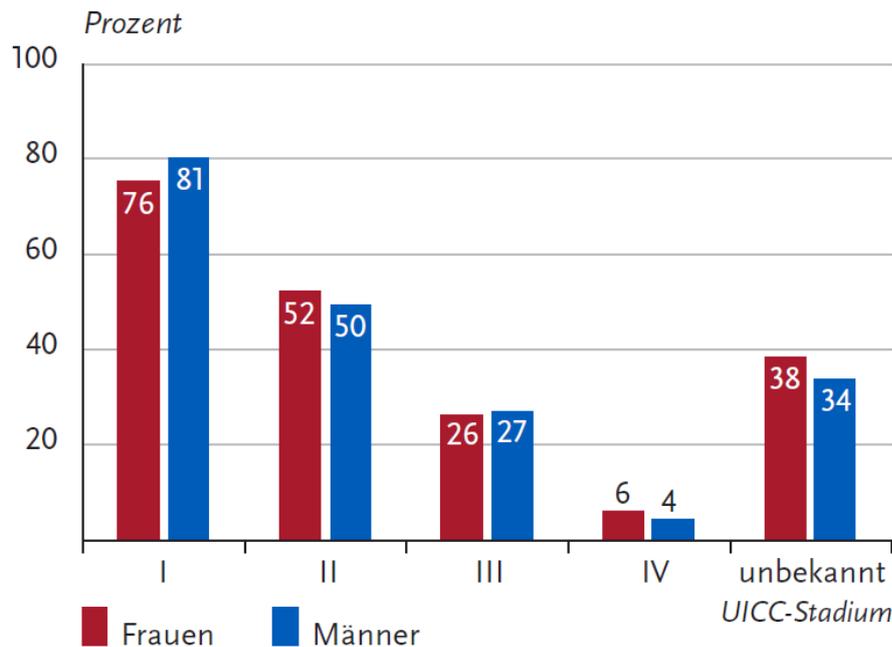


Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben mit Magenkarzinom nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C16)

Quelle: (21)

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

Neben dem UICC-Stadium des Tumors haben noch die Histologie, der Allgemeinzustand und Komorbiditäten einen Einfluss auf die Prognose der Patient:innen (10). Für die Therapieentscheidung beim metastasierenden Magenkarzinom stellt der HER2-Status einen positiven prädiktiven Faktor für die Therapie mit Trastuzumab dar (2).

Das mediane Überleben von Patient:innen mit einem metastasierenden Magenkarzinom ohne Therapie ist kurz und die Progression geht meist mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands einher (2).

Die Prognose bei GEJ-Karzinomen wird ebenfalls als schlecht angesehen (41). Bedingt werden diese schlechten Überlebenschancen durch die überwiegend späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien. GEJ-Karzinome werden in der Regel als inoperable Erkrankung diagnostiziert, da die Früherkennung schwierig ist. Selbst nach kurativer Resektion kommt es in vielen Fällen zu einem Rezidiv, was zu einer geringeren Überlebensrate bei diesem Tumor führt (24, 42). Darüber hinaus hängt die Prognose stark von der lokalen Infiltrationstiefe des Tumors ab. GEJ-Karzinome sind dafür bekannt, dass sie ein aggressives Verhalten mit früher lokaler Invasion und systemischer Dissemination aufweisen. Insbesondere eine Lymphknotenmetastasierung in die Brust- und Bauchhöhle wird durch die Lage der Tumoren begünstigt (25). Bei Patient:innen mit nicht resezierbarer, metastasierender Erkrankung beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 5 %, über 75 % der Patient:innen versterben bereits innerhalb des ersten Jahres (26).

HER2-Expression beim Magenkarzinom und GEJ-Karzinom

Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten des Magenkarzinoms und GEJ-Karzinoms hat neben der Histologie und der Lokalisation des Tumors auch dessen HER2-Status. Daher wird in den aktuellen Leitlinien bei Adenokarzinomen des Magens und des GEJ eine Testung des HER2-Status vor Einleitung der Therapie empfohlen (2). HER2 ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Überexpression bisher vor allem bei Brustkrebs als prognostischer und prädiktiver Biomarker validiert wurde (43). Eine HER2-Überexpression wird bei ca. 10-30 % aller fortgeschrittenen Karzinome des Magens oder GEJ beobachtet (siehe auch Abschnitt 3.2.4) (44-46). Ein HER2-positiver Status liegt vor, wenn eine HER2-Genamplifikation mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Immunhistochemie (IHC) in den Tumorzellen nachgewiesen wird (24). Hierbei gilt entweder eine HER2-Überexpression (3-fach positive HER2-Expression, IHC 3+) oder eine HER2-Amplifikation (2-fach positive HER2-Expression, IHC 2+) sowie ein positiver FISH-Wert (FISH+) als HER2-positiv (10, 23, 38).

In einer randomisierten Phase-III-Studie (Trastuzumab for GAstric cancer [ToGA]-Studie) bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des GEJ zeigte sich, dass die Kombination aus dem HER2-Antikörper Trastuzumab und einer Standard-Chemotherapie bei Patient:innen mit positivem HER2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkte. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt für Patient:innen, bei denen eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Amplifikation vorlagen (47).

Die Ergebnisse der ToGA-Studie führten dazu, dass die medikamentöse Therapie des metastasierenden Magenkarzinoms und GEJ-Karzinoms erstmals aufgrund eines prädiktiven molekularbiologischen Faktors definiert wurde. Die Kombination aus Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie stellt nun den empfohlenen Behandlungsstandard für HER2-positive Adenokarzinome des Magens und des GEJ dar (2, 10, 23, 24, 38, 48).

PD-L1-Expression als Biomarker für die Immuntherapie beim Adenokarzinom des Magens und des GEJ

In der Tumorthherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind, sogenannte Immun-Checkpoints, zunehmend an Bedeutung. Der Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Signalweg bildet einen solchen Immun-Checkpoint, über den Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen können (Immunevasion) (49-52). PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (53, 54). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (49), die auf Antigen-präsentierenden Zellen und auch von Tumorzellen oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können; so auch beim Magen- und dem GEJ-Karzinom (55). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivität und somit zur Umgehung der körpereigenen Immunantwort. Hier bietet sich ein Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen zur Wiederherstellung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (53, 54). Anti-PD-1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Nivolumab, binden an den

PD-1-Rezeptor und unterbinden so die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2). Dadurch wird die T-Zell-Reaktion verstärkt, einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor (56, 57).

Der prädiktive Wert der PD-L1-Expression für den therapeutischen Nutzen von Pembrolizumab konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden. Je nach Tumorentität kann dabei die Expression von PD-L1 auf verschiedenen Zelltypen (Immun- und/oder Tumorzellen) maßgeblich für den prädiktiven Wert sein (55, 58, 59). Die Identifikation der für die jeweilige Tumorentität maßgeblichen PD-L1-exprimierenden Zelltypen erfolgte in frühen Studien (Phase-I und II) durch die systematische Korrelation der PD-L1-Expression separat für Tumorzellen und Tumor plus Immunzellen mit dem Ansprechen auf die Pembrolizumab-Therapie (60, 61). Entsprechend wurden für Pembrolizumab zwei PD-L1-Auswertelgorithmen (sogenannte Scores) entwickelt: Der Tumor Proportion Score (TPS), angegeben in Prozent unter alleiniger Berücksichtigung der Tumorzell-PD-L1-Expression (62) und der Combined Positive Score (CPS), der die PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen einbezieht (63), angegeben als Zahlenwert. So konnte beispielsweise mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) gezeigt werden, dass die Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression ausreicht, um Patient:innen zu identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf eine Pembrolizumab-Therapie ansprechen (64-66). Für andere Tumorentitäten konnte ein höherer prädiktiver Wert von PD-L1 für die Wirksamkeit von Pembrolizumab ermittelt werden, wenn die Expression auf Tumor- und Immunzellen zusammengenommen wurde, so z. B. für das Urothelkarzinom und das Ösophaguskarzinom (60, 61).

Die Rolle von PD-L1 als möglicher prädiktiver Biomarker für Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Magen- und GEJ-Karzinom wurde in der Phase-Ib-Studie KEYNOTE 012 untersucht und die Ergebnisse in den folgenden Phase-II- (KEYNOTE 059) und Phase-III-Studien (KEYNOTE 062, KEYNOTE 811 und KEYNOTE 859) weiterverfolgt und umgesetzt (44, 45, 60, 67-70). In den Studien KEYNOTE 811 und KEYNOTE 859 konnte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patient:innen nachgewiesen werden (siehe Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die IHC, die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene (PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen) nutzt. Das Verfahren wird unabhängig von der Verwendung des TPS- oder CPS-Auswertelgorithmus verwendet. Für die PD-L1-Testung können verschiedene Primärantikörper verwendet werden und für das Magenkarzinom liegen hier bereits analytische Konkordanzuntersuchungen vor, die auf eine hohe Vergleichbarkeit der derzeit in der pathologischen Routine gängigen PD-L1-Primärantikörper schließen lassen (71). Durch verstärkte Bestrebungen und Maßnahmen seitens der deutschen Pathologie, basierend auf der Implementierung von PD-L1 als prädiktivem Biomarker für das Magenkarzinom, sind die Grundlagen für eine hochqualitative und flächendeckende PD-L1-Testung in Deutschland weit vorangeschritten. Ringversuche mit der Möglichkeit der offiziellen Zertifizierung durch die

Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) für pathologische Labore wurden bereits für das Magenkarzinom (mit CPS-Auswertung) durchgeführt. Im Jahre 2021 gab es beispielsweise 6 zertifizierte Pathologien für die PD-L1-Testung beim Magenkarzinom mit zusätzlicher CPS-Auswertung im deutschsprachigen Raum (72).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$), die eine Erstlinienbehandlung erhalten (57). Somit besteht für diese Patient:innen keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, sondern die Behandlung der Patient:innen erfolgt mit palliativer Therapieintention und eine Heilung ist nicht mehr möglich.

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.

Magenkarzinome und GEJ-Karzinome gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen und machen ca. 1 % aller Todesfälle in Deutschland aus (2). In der Rangliste der Krebserkrankungen nimmt das Magenkarzinom in Deutschland bei Frauen den neunten und bei Männern den zehnten Platz ein (10, 21). Adenokarzinome stellen dabei die häufigste histologische Form des Magenkarzinoms dar (19, 73).

Obwohl seit Jahrzehnten in Deutschland ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten zu beobachten ist, zählt das Magenkarzinom nach wie vor zu den Krebserkrankungen mit schlechten Überlebensebenen. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt wird. In etwa 40 % der Fälle ist die Erkrankung bereits metastasiert (Stadium IV); eine Heilung in der palliativen Situation ist nicht mehr möglich (10, 74). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hier nur bei ca. 5 % (21). Etwa 40 % der Patient:innen mit einem Magenkarzinom versterben bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung (10). Die Prognose bei GEJ-Karzinomen wird als noch schlechter angesehen (23).

Somit besteht bei Patient:innen mit fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Magen- oder GEJ-Karzinomen ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Vorrangiges Therapieziel ist, die Krankheitsprogression und die damit einhergehenden Krankheitssymptome zu verzögern und das Überleben zu verlängern. Weiterhin ist ein

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

akzeptables Nebenwirkungsprofil von großer Bedeutung, da in der palliativen Situation dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert zukommt (2, 10, 75).

Aktuelle Therapieoptionen Erstlinientherapie

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patient:innen mit einem fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ-Karzinoms sind begrenzt. Für den Großteil der Patient:innen stellt eine palliative systemische Chemotherapie den Behandlungsstandard dar. Bei Bedarf kommen zusätzlich auch lokale Therapiemaßnahmen oder supportive Maßnahmen zum Einsatz (2, 10).

Als empfohlener Standard für die Therapie fortgeschrittener oder metastasierender Adenokarzinome des Magens und des GEJ gelten dabei Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin. Innerhalb dieser Doublet-Therapien sind Oxaliplatin und Cisplatin vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin. Fluoropyrimidine können als 5-FU-Infusion oder oral (Capecitabin oder als S-1 bestehend aus Tegafur/Gimeracil/Oteracil) ohne Verlust an Wirksamkeit verabreicht werden (2, 10).

Durch die Verwendung von Triplets (zusätzlich mit Docetaxel oder Epirubicin) kann eine höhere Ansprechrate erzielt werden, die jedoch mit vermehrter therapiebedingter Toxizität einhergeht. Die höhere Ansprechrate (37 % versus 25 %) übersetzt sich jedoch in neueren Studien nicht in ein verlängertes Überleben (76), daher lässt sich keine Standardempfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. In begründeten Einzelfällen kann eine Dreifachkombination jedoch indiziert sein (10).

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber Platin kann eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie als eine Behandlungsalternative angesehen werden. Der Einsatz von Irinotecan beim Magenkarzinom erfolgt jedoch off-label (10).

Trotz zahlreicher Studien gibt es nach wie vor kein einziges weltweit anerkanntes Standard-Chemotherapie-Regime zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ-Karzinoms in der Erstlinie. Da der HER2-Status Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat, ist vor Behandlungsbeginn eine HER2-Testung obligat. Zusätzlich zum HER2-Status richtet sich die Therapieentscheidung in der Regel nach dem allgemeinen Gesundheitszustand, den Begleiterkrankungen sowie den Präferenzen der Patient:innen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Toxizitätsprofile der Therapien (2, 10).

10,3-25,6 % der Gesamtfälle an Adenokarzinomen des Magens sowie 13,6-32,2 % der GEJ-Karzinome weisen eine HER2-Expression auf (Abschnitt 3.2.4) (43, 77, 78). Basierend auf den Ergebnissen der ToGA-Studie stellt im palliativen Setting eine zielgerichtete anti-HER2-Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie den derzeitigen Erstlinien-Therapiestandard dar. Die Kombination von

Trastuzumab mit einer Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie das Cisplatin-basierte ToGA-Regime und bietet eine wirksame Alternative (10). Die Auswahl des Therapieregimes sollte daher basierend auf dem Allgemeinzustand der Patient:innen und deren Begleiterkrankungen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Toxizitätsprofile der Therapien getroffen werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Seit der ToGA-Studie, die zur Etablierung von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie als neue Standard-Therapie geführt hat, wurden keine zusätzlichen Fortschritte bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder der GEJ-Karzinome erzielt. Der klinische Nutzen der Standardtherapien ist nach wie vor begrenzt, was insbesondere darin begründet liegt, dass ein Großteil der Patient:innen innerhalb eines Jahres eine Resistenz gegenüber der Therapie entwickelt (79, 80).

Obwohl die Immuntherapie einen großen Stellenwert in der Behandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erlangt hat und auch bereits in der Therapie von Magenkarzinomen mit negativem HER2-Status oder MSI-H Anwendung findet, besteht bei Patient:innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und GEJ-Karzinomen weiterhin ein großer Bedarf nach wirksamen Therapieoptionen wie Immuntherapien.

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab konnte bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Magen- oder GEJ-Karzinomen über mehrere Therapielinien hinweg bereits eine dauerhafte immunvermittelte Anti-Tumor-Aktivität aufweisen.

Basierend auf der Annahme, dass der Einsatz einer dualen Antikörper-Strategie in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie zu einer Verbesserung des therapeutischen Effekts führen könnte, wurde Pembrolizumab bereits in Kombination mit Standard-Therapien für HER2-exprimierende Tumoren in ersten Studien untersucht (81). Dabei erzielte Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beim HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ-Karzinoms in der Studie KEYNOTE 811 bereits in der ersten Interimsanalyse vielversprechende Ergebnisse (49). Es konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Pembrolizumab zu Trastuzumab und Chemotherapie eine signifikant höhere objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder GEJ-Karzinomen bewirkt. Die ORR unter Pembrolizumab betrug 74,4 %, 11,3 % der Patient:innen zeigten ein komplettes Ansprechen (im Vergleich zu 51,9 % bzw. 3,1 % in der Kontrollgruppe). Basierend auf diesen Ergebnissen erhielt Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Mai 2021 eine beschleunigte Zulassung von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (U. S. Food and Drug Administration, FDA) für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Nach derzeitigem Kenntnisstand bietet die synergistische Interaktion der beiden Antikörper Pembrolizumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie somit einen vielversprechenden, neuen und zielgerichteten Ansatzpunkt für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Mit Pembrolizumab als Kombinationspartner steht daher ein Immuntherapeutikum zur Verfügung, das geeignet ist, den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Magenkarzinome (ICD-10 C16 – Bösartige Neubildung des Magens) sowie Karzinome des GEJ (ICD-10 C16.0 – Kardial einschließlich des gastroösophagealen Übergangs). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird das Karzinom des GEJ laut ICD-10-Klassifikation den Magenkarzinomen zugeordnet. In Ermangelung spezifischer Datenerhebungen, können für Karzinome des GEJ keine Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz präsentiert werden. Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen ist in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 zusammengefasst. Den umfassendsten epidemiologischen Überblick zum Magenkarzinom bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (82). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für weitere erfasste und prognostizierte epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (21).

Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland

Maßzahl	Magenkarzinom			
	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	6.048 ^a	9.377 ^a	5.662 ^a	9.359 ^a
Rohe Erkrankungsrate ^b	14,4 ^a	23,0 ^a	13,5 ^a	22,9 ^a
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{b, c}	7,8 ^d	14,9 ^d	6,8 ^d	14,3 ^d
Medianes Erkrankungsalter	75 ^d	71 ^d	76 ^d	71 ^d
Sterbefälle	3.700 ^d	5.266 ^d	3.674 ^d	5.187 ^d

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßzahl	Magenkarzinom			
	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Rohe Sterberate ^b	8,8 ^d	12,9 ^d	8,7 ^d	12,7 ^d
Standardisierte Sterberate ^{b, c}	4,1 ^d	7,9 ^d	4,1 ^d	7,7 ^d
5-Jahres-Prävalenz	13.997 ^a	20.522 ^a	13.220 ^a	20.197 ^a
Rohe Prävalenzrate	33,4 ^a	50,2 ^a	31,4 ^a	49,3 ^a
a: aus (82) b: Je 100.000 Einwohner c: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) d: aus (21) Quellen: (21, 82-84) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme				

Tabelle 3-8: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit bösartiger Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^{a, b}	31 (29-35)	28 (25-31)	23 (20-27)	20 (19-23)
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	37 (34-42)	34 (31-37)	33 (30-38)	30 (28-36)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: (21) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme				

Mit einem Anteil von jeweils 2,4 % bzw. 3,5 % liegt das Magenkarzinom an neunter bzw. zehnter Stelle der Krebsneuerkrankungen von Frauen und Männern im Jahr 2018 (21). Das mediane Erkrankungsalter lag bei 76 Jahren (Frauen) bzw. 71 Jahren (Männer) (21). Männer erkranken häufiger als Frauen in allen Altersklassen, das Erkrankungsrisiko bei Männern ist etwa 1,5-fach erhöht (21). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 3-2) (21). Beim Auftreten von bösartigen Neubildungen des Magens zeigen sich ansonsten keine markanten geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten.

Seit Jahrzehnten ist in Deutschland ein stetiger Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten zu beobachten. Dieser Trend setzt sich in allen Altersgruppen sowohl bei Frauen als auch bei Männern fort. Am stärksten zurückgegangen sind die Tumoren des Magenausgangs (Antrum und Pylorus). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten über alle Stadien hinweg liegen für Frauen und Männer um 37 % bzw. 34 %. In 39-40 % der Fälle ist die

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV). In Deutschland stellen Adenokarzinome die häufigste histologische Form des Magenkarzinoms dar (21).

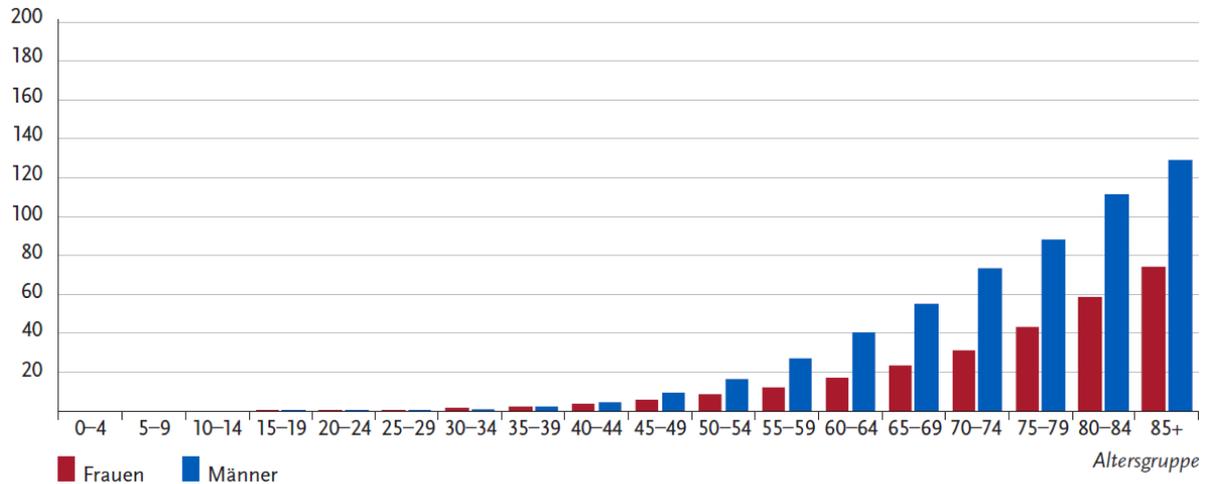


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland für die Jahre 2017-2018
Quelle: (21)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 erkrankten 15.021 Personen an einem Magenkarzinom (Frauen: 5.662; Männer: 9.359; siehe Tabelle 3-7) (82). Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI ca. 14.100 Neuerkrankungen (Frauen: 5.300; Männer: 8.800) (21).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2018 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Magenkarzinom in Deutschland bei 33.417 Personen (Frauen: 13.220; Männer: 20.197; siehe Tabelle 3-7) (82).

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2023-2028 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2023-2028 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die für das Magenkarzinom vom ZfKD veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-9) sowie für die Veränderung der Inzidenz die prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen und die rohe Inzidenzrate für 2022 des RKI.

Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2015-2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2015	weiblich	6.108	14,7	14.400	34,6
	männlich	9.498	23,6	20.687	51,1
2016	weiblich	5.887	14,1	14.035	33,6
	männlich	9.176	22,6	20.316	49,9
2017	weiblich	6.048	14,4	13.997	33,4
	männlich	9.377	23,0	20.522	50,2
2018	weiblich	5.662	13,5	13.220	31,4
	männlich	9.359	22,9	20.197	49,3
2019	weiblich	5.746	13,7	12.724	30,2
	männlich	9.131	22,3	19.637	47,9

Quelle: (82)
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Veränderung der Inzidenz

In den letzten verfügbaren Jahren (2015-2019) sowie 2022 ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine abnehmende Tendenz für Neuerkrankungen zu beobachten (siehe Tabelle 3-9).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2023-2028 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer abnehmenden Inzidenz ausgegangen. Die Inzidenzprognose für die Jahre 2023-2028 basiert auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2015-2019 sowie 2022 anhand der berichteten Werte vom ZfKD für 2015-2019 bzw. der Prognose für 2022 aus der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 (21). Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen und Bestimmungsmaße (R^2) ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,3114x + 14,994$; $R^2 = 0,9003$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,3016x + 23,756$; $R^2 = 0,85$

Die Inzidenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2023 und die kommenden fünf Jahre (2024-2028) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2023 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 13.973 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildung des Magens (Frauen: 5.231; Männer: 8.742; siehe Tabelle 3-10).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2015-2019) ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine abnehmende Tendenz der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten (siehe Tabelle 3-9).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2023-2028 wird für beide Geschlechter somit von einer abnehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2015-2019 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2023-2028 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = -1,1x + 35,94$; $R^2 = 0,943$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = -0,7x + 51,78$; $R^2 = 0,8676$

Die Prävalenz (Fallzahl) für das aktuelle Kalenderjahr 2023 und die kommenden fünf Jahre (2024-2028) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2023 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für Bösartige Neubildung des Magens von 30.068 Personen (Frauen: 11.173; Männer: 18.895; siehe Tabelle 3-10).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartige Neubildung des Magens (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2023-2028

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Magenkarzinom			
			Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2023	weiblich	42.908	5.231	12,2	11.173	26,0
	männlich	41.545	8.742	21,0	18.895	45,5
2024	weiblich	42.980	5.106	11,9	10.719	24,9
	männlich	41.598	8.627	20,7	18.628	44,8
2025	weiblich	43.043	4.979	11,6	10.261	23,8
	männlich	41.646	8.512	20,4	18.358	44,1
2026	weiblich	43.093	4.851	11,3	9.799	22,7
	männlich	41.684	8.394	20,1	18.083	43,4
2027	weiblich	43.130	4.721	10,9	9.333	21,6
	männlich	41.709	8.273	19,8	17.801	42,7
2028	weiblich	43.153	4.589	10,6	8.864	20,5
	männlich	41.723	8.150	19,5	17.515	42,0

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
Quellen: (84, 85)
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	19-606	16-528
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.

Die Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation erfolgt, wo möglich, getrennt nach Magenkarzinom (C16 ohne C16.0) und dem GEJ (C16.0) sowie geschlechtsspezifisch. Das Magenkarzinom wird durch den ICD-10 C16 (Bösartige Neubildung des Magens) abgebildet. Der Subcode C16.0 umfasst Tumoren der Kardia inklusive des Ösophagogastrischen Übergangs, des Ösophagus und Magens, des Ostium cardiacum und des Speiseröhren-Magen-Übergangs (1). Dieser Subcode enthält damit Diagnoseschlüssel für den Übergangsbereich, die nicht ausschließlich dem Magenkarzinom zuzuordnen sind, sondern auch dem GEJ zugeordnet werden können. Falls keine spezifischen Angaben für Karzinom des GEJ gemacht werden konnten, wurden als Annäherung Angaben zum Magenkarzinom herangezogen. Eine Übersicht zur Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation ist in Tabelle 3-23 dargestellt.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-3.

In den Tabellen sind gerundete Werte angegeben, die Berechnungen erfolgten jedoch mit den nicht gerundeten Werten. Dadurch können sich in den Tabellen geringfügige Diskrepanzen, beispielsweise bei der Aufsummierung, ergeben.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

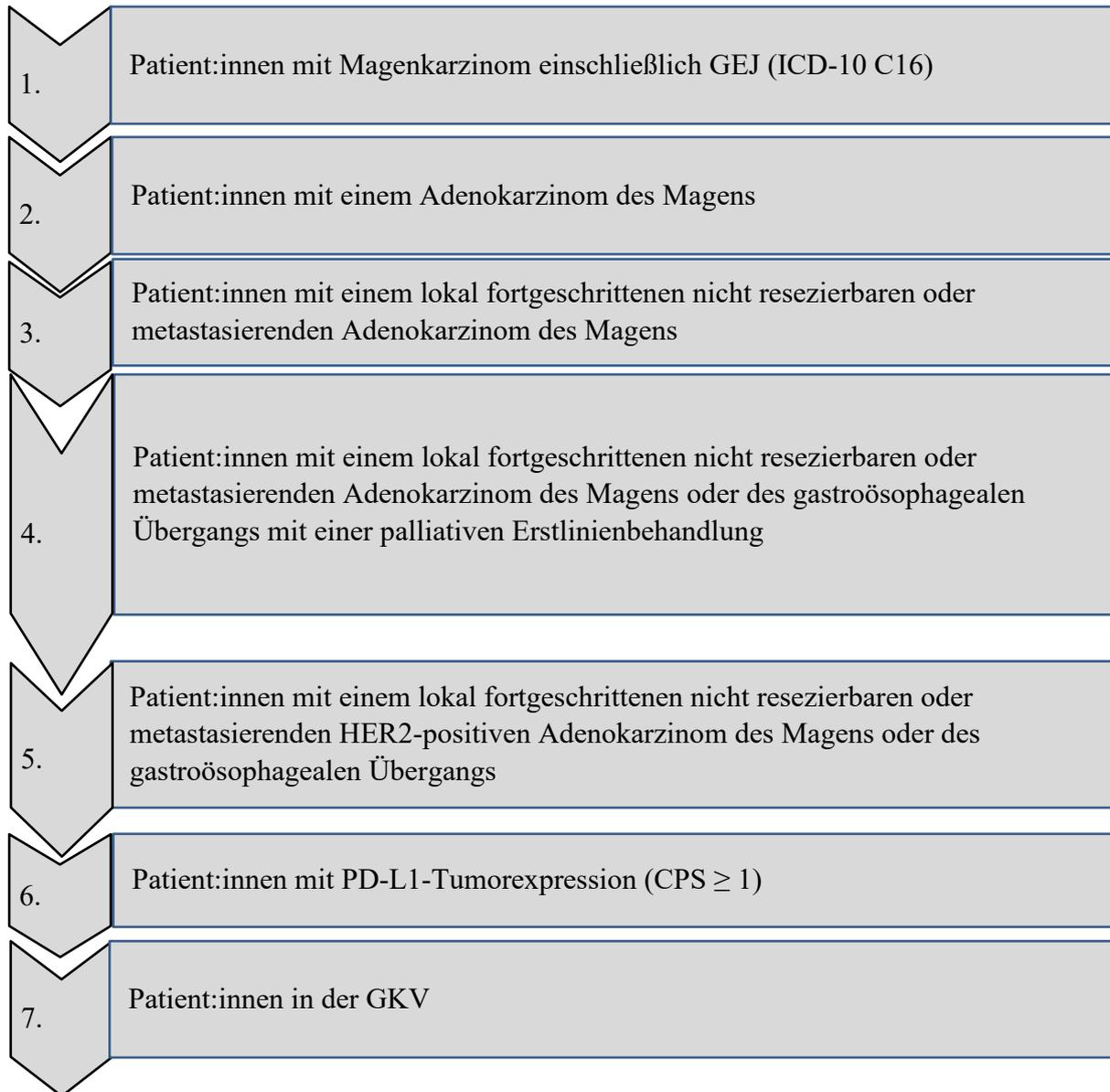


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit einem Magenkarzinom einschließlich GEJ (ICD-10 C16)

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2023 wird die ICD-10 Kodierung C16 herangezogen. Für ICD-10 C16 wurde die eigens prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2023 verwendet. Für ICD-10 C16 ergeben sich 13.973 Neuerkrankungen für das Jahr 2023 (Frauen: 5.231; Männer: 8.742) (siehe Tabelle 3-12).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-12: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem Magenkarzinom (ICD-10 C16) in Deutschland

	Inzidenz 2023 ^a		
	Frauen	Männer	Gesamt
Fallzahl	5.231	8.742	13.973
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung Quelle: (82, 84) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme			

Ausgehend von der für das Jahr 2023 eigens berechneten Inzidenz für Patient:innen mit Magenkarzinom werden Patient:innen abgezogen, deren Tumoren nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und ihrer Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern dem Magenkarzinom zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumoren (Neuroendocrine Tumor, NET) und neuroendokrine Karzinome (Neuroendocrine Carcinoma, NEC). Das RKI nennt in der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ von 2019 einen Anteil von jeweils 4-5 % für NET und gastrointestinale Stromatumoren (Sarkome) für ICD-10 C16 (74), womit Sarkome und NET eine Minderheit der Magenkarzinome ausmachen. Zahlen für NEC beim Magenkarzinom konnten auch anhand der Krebsregister der einzelnen deutschen Bundesländer nicht identifiziert werden. Zumindest für Sarkome und NET liegen repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vor. Da sich die Anteile jedoch auf ICD-10 C16 gesamt beziehen, besteht eine gewisse Unsicherheit, wenn dieser Anteil auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 (ICD-10 C16) angewendet wird. Da für NEC keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext identifiziert werden konnten, liegt eine Überschätzung der aus Schritt 1 resultierenden Patientenzahlen vor. Es wird angenommen, dass es sich lediglich um eine geringfügige Überschätzung handelt.

Unter Berücksichtigung einer Spanne von 4-5 % für Sarkome sowie 4-5 % für NET ergibt sich bei Anwendung der Spanne von insgesamt 8-10 % auf die geschlechtsspezifischen inzidenten Fälle in 2023 von 13.973 eine Anzahl von 1.118-1.397 Patient:innen mit einer im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegenden Diagnose, die jedoch nicht dem Magenkarzinom und dessen Behandlungsempfehlungen zuzuordnen sind.

Zieht man den Anteil von 8-10 % von den 13.973 Neuerkrankten ab, ergeben sich insgesamt 12.576-12.855 Patient:innen mit Magenkarzinom (Frauen: 4.708-4.813; Männer: 7.868-8.042) (siehe Tabelle 3-13), die aufgrund ihrer Diagnose für eine Behandlung mit Pembrolizumab prinzipiell infrage kommen.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-13: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem Magenkarzinom (C16) abzüglich NET und Sarkome in Deutschland

	Inzidenz 2023 ^a		
	Frauen	Männer	Gesamt
Fallzahl	4.708-4.813	7.868-8.042	12.576-12.855
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung Quelle: (84) NET: Neuroendokriner Tumor			

Schritt 2: Anzahl Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens

Zur Bestimmung des Anteils der Adenokarzinome an den Magenkarzinomen wurden Daten der Krebsregister für Bayern, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein und das Saarland herangezogen. Der höchste und niedrigste Gesamtwert wurde zur Bildung der Spanne herangezogen.

Tabelle 3-14: Anteil der Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens

Quelle/Referenz	Frauen	Männer
Krebs in Bayern in den Jahren 2015-2019 (11)	77,6 %	82,3 %
Krebs in Hamburg im Jahr 2021 (12)	47,0 %	76,8 %
Krebs in Hessen im Jahr 2020 (13)	82,4 %	
Krebs in Niedersachsen im Jahr 2017-2018 (14)	71,5 %	81,9 %
Krebs in Nordrhein-Westfalen 2020 (Online-Jahresbericht) (15)	69,7 %	78,3 %
Krebs in Rheinland-Pfalz in den Jahren 2020 und 2021 (16)	80,3 %	85,7 %
Krebsregister Saarland 2019/2020 (17)	88,0 %	
Krebs in Schleswig-Holstein 2015-2017 (18)	80,6 %	85,5 %
Spanne	47,0-88,0 %	76,8-88,0 %
Quelle: (84)		

Multipliziert man die in Tabelle 3-14 ermittelten Spannen für den Anteil des Adenokarzinoms des Magens von 47,0-88,0 % für Frauen und 76,8-88,0 % für Männer mit der in Schritt 1 ermittelten geschlechtsspezifischen Anzahl der Frauen und Männer mit einem Karzinom des Magens, erhält man insgesamt 8.256-11.312 Patient:innen (Frauen: 2.213-4.235; Männer: 6.043-7.077) mit einem Adenokarzinom des Magens.

Schritt 3: Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens

In Schritt 3 wird unter den verbliebenen Patient:innen aus Schritt 2 die Anzahl an Patient:innen ermittelt, die ein lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasierendes Adenokarzinom des Magens aufweisen. Mangels geeigneter Daten speziell für das Adenokarzinom, werden Angaben zum Magenkarzinom allgemein herangezogen; da Adenokarzinome allerdings den überwiegenden Anteil an allen Magenkarzinomen ausmachen, kann man von einer Übertragbarkeit auf das Adenokarzinom des Magens ausgehen. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Behandlung von Patient:innen in einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium. Eine Resektion ist in solchen Fällen nicht vorgesehen und wird auch von den Leitlinien nicht standardmäßig empfohlen (2, 10). Auch der G-BA äußert sich in der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2022-B-213 hinsichtlich des Patientenkollektivs und geht davon aus, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht (86).

Für die Ermittlung der Patientenzahlen für diesen Schritt werden die Anteile der Patient:innen mit einer Erstdiagnose im metastasierenden Stadium herangezogen. Zu dieser Gruppe gehören Patient:innen, bei denen ein Tumor im Stadium IV gemäß UICC-Klassifikation neu diagnostiziert wird und die somit für eine Behandlung mit Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation prinzipiell infrage kommen. Dieses Stadium kennzeichnet das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1-Status) (87). Laut dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ traf dies nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation im Diagnosejahr 2018 auf 40 % aller Frauen und 39 % aller Männer mit einem bekannten UICC-Stadium mit einem neu-diagnostizierten Magenkarzinom zu (siehe Tabelle 3-15) (21). Bezogen auf die in Schritt 2 ermittelten Patientenzahlen ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 3.242-4.454 Patient:innen (Frauen: 885-1.694; Männer: 2.357-2.760) mit einer Neudiagnose im Stadium IV.

Tabelle 3-15. Anteil der Patient:innen mit Erstdiagnose Magenkarzinom im Stadium IV

Teilschritt mit Referenz	Anteil Frauen	Anteil Männer
Erstdiagnose im Stadium IV (21)	40 %	39 %
Quelle: (84)		

Schritt 4: Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten

Die Berechnung des Anteils derjenigen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, basiert auf den Angaben aus Modul 3 Q des Nivolumab-Dossiers, welches die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinome des Magens, des GEJ oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) umfasst (88). In dem referenzierten Dossier wurde auf eine

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

grafische Auswertung aus einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zur Versorgungssituation bei Magen- und Ösophaguskarzinomen zurückgegriffen (89). Im Modul 3 Q des Nivolumab-Dossiers wird von einer Spanne von 13,0-57,5 % Adenokarzinomen des Magens ohne Karzinome des GEJ bzw. von 7,7-59,3 % Adenokarzinomen des GEJ berichtet, die eine systemische Erstlinienbehandlung erhalten (88). Auf die jeweilige Spanne wird hier der vom ZfKD berichtete geschlechtsspezifische Anteil an Tumoren der Kardia von allen bösartigen Neubildungen des Magens angewendet (Frauen: 19 %; Männer: 39 %) (siehe Tabelle 3-16) bzw. im Umkehrschluss derjenige Anteil an allen bösartigen Neubildungen des Magens ohne Einschluss der Kardia (Frauen: 81 %; Männer: 61 %) (siehe Tabelle 3-17). Bezogen auf die in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 371-2.584 Patient:innen (Magenkarzinom: 299-1.818; Karzinom des GEJ: 72-766) mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten.

Tabelle 3-16. Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens, die eine palliativen Erstlinientherapie erhalten

Teilschritt mit Referenz	Anteil Minimum	Anteil Maximum
Adenokarzinome des Magens ohne Karzinome des GEJ (88)	13 %	57,5 %
Frauen ^a	10,5 %	46,6 %
Männer ^a	7,9 %	35,1 %
Mittelwert	9,2 %	40,8 %
a: Es wird der im Umkehrschluss berechnete Anteil an allen bösartigen Neubildungen des Magens ohne Einschluss der Kardia berücksichtigt (Frauen: 81 %; Männer: 61 %), ausgehend von dem vom ZfKD berichteten Anteil an Karzinomen der Kardia von allen bösartigen Neubildungen des Magens (Frauen: 19 %; Männer: 39 %)		
Quellen: (83, 84)		
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten		

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17. Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinomen des GEJ, die eine palliativen Erstlinientherapie erhalten

Teilschritt mit Referenz	Anteil Minimum	Anteil Maximum
Adenokarzinome des GEJ (88)	7,7 %	59,3 %
Frauen ^a	1,5 %	11,3 %
Männer ^a	3,0 %	23,1 %
Mittelwert	2,2 %	17,2 %

a: Es wird der vom ZfKD berichtete Anteil an Karzinomen der Kardia von allen bösartigen Neubildungen des Magens berücksichtigt (Frauen: 19 %; Männer: 39 %)
 Quellen: (83, 84)
 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Schritt 5: Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Um den Anteil an Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zu ermitteln, wurden mehrere Veröffentlichungen herangezogen, um daraus eine Spanne zu bilden.

Die randomisierte Phase-III ToGA-Studie, welche Patient:innen mit fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des GEJ umfasst, berichtet einen Anteil an HER2-positiv getesteten Tumoren des Magens von 21,4 % (43). Für den Anteil an auf HER2 positiv getesteten Karzinomen des GEJ berichtet dieselbe Publikationen einen Anteil von 32,2 % (43). Da die Adenokarzinome die häufigste histologische Form der Magenkarzinome darstellen (19, 73), kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil an HER2-positiven Magenkarzinomen auf den Anteil an Adenokarzinomen der beiden Tumorlokalisationen übertragbar ist.

Die Studienpublikation von Dijksterhuis et al. aus dem Jahr 2020 zu einer niederländischen Kohortenstudie mit Patient:innen u. a. mit einem metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nennt einen Anteil von 25,6 % mit einem HER2-positiv getesteten Adenokarzinom des Magens bzw. von 18,6 % mit einem HER2-positiv getesteten Adenokarzinom des GEJ (77). Diese Anteile, welche auf niederländischen Krebs- und Pathologieregistern basieren, sind mit anderen hier gezeigten Versorgungsdaten aus Deutschland vergleichbar und sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aus dem SAPHIR-Register, welches Daten zur palliativen Behandlung von Patient:innen mit u. a. metastasiertem Speiseröhren- und Magenkrebs in Deutschland sammelt, ist ein Anteil von 10,3 % HER2-positiv getesteten Adenokarzinomen des Magens bekannt. Für Patient:innen mit einem HER2-positiv getesteten Karzinom des GEJ wird ein Anteil von 13,6 % herangezogen (78).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 10,3-25,6 % an lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens (siehe Tabelle 3-18) bzw. 13,6-32,2 % an lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Karzinomen des GEJ (siehe Tabelle 3-19). Bezogen auf die in Schritt 4 ermittelte gesamte Patientenzahl ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 41-712 Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (Magenkarzinom: 31-465; Karzinom des GEJ: 10-247).

Tabelle 3-18: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens

Publikation	Anteil
ToGA-Studie (43)	21,4 %
Dijksterhuis et al. 2020 (77)	25,6 %
SAPHIR-Register (78)	10,3 %
Spanne	10,3-25,6 %
Quelle: (84) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ToGA: Trastuzumab for GAstric cancer	

Tabelle 3-19: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des GEJ

Publikation	Anteil
ToGA-Studie (43)	32,2 %
Dijksterhuis et al. 2020 (77)	18,6%
SAPHIR-Register (78)	13,6 %
Spanne	13,6-32,2 %
Quelle: (84) GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ToGA: Trastuzumab for GAstric cancer	

Schritt 6: Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1)

Für die Abgrenzung der Population mit CPS \geq 1 wurden Schätzwerte aus dem SAPHIR-Register sowie der Studie KEYNOTE 811 herangezogen (78) (90). Die Anteile zur PD-L1-Tumorexpression stammen aus der zentralen Biobank des SAPHIR-Registers. In dieser zentralen Biobank-Testung, in der nicht nach HER2 unterschieden wurde, wurde für das Adenokarzinom des Magens ein Anteil von Tumoren mit CPS \geq 1 von 44,9 % ermittelt. Für das Adenokarzinom des GEJ wurde ein Anteil von Tumoren mit CPS \geq 1 von 49,4 % ermittelt (78). Aus der Studie KEYNOTE 811 ergibt sich ein Anteil von Tumoren mit CPS \geq 1 von

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

85,4 % für das Adenokarzinom des Magens und von 84,5 % für das Adenokarzinom des GEJ (90). Insgesamt ergeben sich die in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 dargestellten Spannen.

Bezogen auf die in Schritt 5 ermittelte gesamte Patientenzahl ergibt sich somit eine Anzahl von insgesamt 19-606 Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit einem CPS \geq 1 (Magenkarzinom: 14-397; Karzinom des gastroösophagealen Übergangs: 5-209).

Tabelle 3-20: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1)

Publikation	Anteil
SAPHIR-Register zentrale Biobank-Testung (78)	44,9 %
KEYNOTE 811 (90)	85,4 %
Spanne	25,0-85,4 %
Quelle: (84)	
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Tabelle 3-21: Anteil der Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1)

Publikation	Anteil
SAPHIR-Register zentrale Biobank-Testung (78)	49,4 %
KEYNOTE 811 (90)	84,5 %
Spanne	42,9-84,5 %
Quelle: (84)	
CPS: Combined Positive Score; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Schritt 7: Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Berechnung des Anteils der Patient:innen in der GKV wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (91) sowie die aktuellsten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (92) herangezogen (siehe Tabelle 3-22). Der Anteil der Patient:innen in der GKV innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich 2023 (Stand: August) auf 73.630.000 Personen (91). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes (Stand: 30. Juni 2023) 84.482.267 Menschen in Deutschland (92). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,2 %. Bezogen auf die in

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Schritt 6 ermittelte Anzahl von Patient:innen in der Zielpopulation, ergibt sich eine Anzahl von 16-528 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Anteil der Patient:innen in der GKV

	2023
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	84.482.267
GKV-Versicherte^b	73.630.000
Anteil GKV-Versicherte	87,2 %
GKV-Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in der Zielpopulation	16-528
a: Stand: 30. Juni 2023 b: Stand: August 2023 Quellen: (84, 91, 92) GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-23 werden, ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und der unter Schritt 2-6 ermittelten Anteile, die für die Tabelle 3-11 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen (Schritt 7) anteilig in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-23: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl der Patient:innen ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patient:innen mit Magenkarzinom (ICD-10 C16)	-	12.576	12.855	(74, 82, 84)
Frauen		4.708	4.813	
Männer		7.868	8.042	
2. Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens		8.256	11.312	(11-18)
Frauen	47,0-88,0 %	2.213	4.235	
Männer	76,8-88,0 %	6.043	7.077	
3. Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens		3.242	4.454	(21)
Frauen	40 %	885	1.694	
Männer	39 %	2.357	2.760	

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Schritt	Anteil	Anzahl der Patient:innen ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
4. Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten		371	2.584	(83, 88, 89)
Magen	9,2-40,8 %	299	1.818	
GEJ	2,2-17,2 %	72	766	
5. Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ		41	712	(43, 77, 78)
Magen	10,3-25,6 %	31	465	
GEJ	13,6-32,2 %	10	247	
6. Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 1)		19	606	(78, 90)
Magen	44,9-85,4 %	14	397	
GEJ	49,4-84,5 %	5	209	
7. Patient:innen in der GKV (HER2-positiv, CPS ≥ 1)	87,2 %	16	528	(91, 92)
Magen		12	346	
GEJ		4	182	
<p>a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen Quelle: (84) CPS: Combined Positive Score; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation gesamt

Es ergeben sich die in Tabelle 3-24 dargestellten Gesamtzahlen für die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patient:innen mit HER2-positivem Magenkarzinom oder Karzinom des GEJ (CPS \geq 1) in der Zielpopulation

	Anzahl der Patient:innen in der GKV (Spanne)
Patient:innen mit Magenkarzinom oder Karzinom des GEJ in der GKV gesamt	16-528
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: Anzahl der Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	16-528
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) konnte für Patient:innen in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.

Die begründeten Daten zum Ausmaß des Zusatznutzens sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

Die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation findet sich in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben den deutschen S3-Leitlinien (2, 24), den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (10, 23) und der Patientenleitlinie des „Leitlinienprogramms Onkologie“ (93), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen sowie aktuelle Fachinformationen verwendet.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs sowie der Prognose von Magenkarzinomen und Karzinomen des GEJ wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (21).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zur Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (82). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (21). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023-2028 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (85).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (21) sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (91) herangezogen sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (92).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-24, Tabelle 3-25 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A des vorliegenden Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildung des Magens (C16). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c15-c26.htm>. [Zugriff am: 06.12.2022]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. [Zugriff am: 09.11.2023]
3. American Joint Committee on Cancer. Esophagus and Esophagogastric Junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (Hrsg.). AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition: Springer International Publishing; 2017.
4. Stein H, von Rahden B, Höfler H, Siewert J. Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus. *Der Chirurg*. 2003;74(8):703-8.
5. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014. In: Stewart BW, Wild C (Hrsg.). Lyon,

- France, Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer, WHO Press; 2014. S. xiv, 630 pages.
6. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.
 7. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2016;3(1):25-36.
 8. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
 9. Bonelli P, Borrelli A, Tuccillo FM, Silvestro L, Palaia R, Buonaguro FM. Precision medicine in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(10):804-29.
 10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 11. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern aus den Jahren 2015 bis 2019. 2023. Verfügbar unter: <https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/index.htm>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 12. Hamburgische Krebsregister (HKR). Online-Jahresbericht: Magen (ICD-10 C16) - Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Hamburg 2021. 2023. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/histology-groups>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 13. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 13.11.23]
 14. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN) KKNK. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Gesamt.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 15. Landeskrebsregister NRW. Online-Jahresbericht: Magen (ICD-10 C16) - Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Nordrhein-Westfalen 2020. 2023. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/histology-groups>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 16. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/oeffentliche-berichterstattung>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 17. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen - Magenkarzinom (C16). 2019/2020. 2022. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 18. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/ueber-uns/veroeffentlichungen>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 19. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32-41.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

20. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(3):591-603.
21. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.11.2023]
22. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):219-40.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guide/ine/html/index.html>. [Zugriff am: 28.11.2023]
24. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1, AWMF-Registernummer: 021/023OL. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OL1_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2022-07.pdf. [Zugriff am: 06.12.2022]
25. Oo A, Ahmed S. Overview of gastroesophageal junction cancers. *Mini-invasive Surg.* 2019;3(13).
26. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol.* 2013;23(1):3-9.
27. Hsu A, Zayac AS, Eaturi A, Almhanna K. Treatment for metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: 2020. *Ann Transl Med.* 2020;8(17):1109.
28. Stiftung Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber: Magenkrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Magenkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]
29. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 05.12.2022]
30. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016;7(32):52307-16.
31. Desai JP, Moustarah F. Peritoneal Metastasis. Last Update: September 26. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541114/>. [Zugriff am: 12.12.2022]
32. Cancer Research UK. Symptoms of advanced stomach cancer. Last reviewed: 22 Aug. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/advanced-cancer/symptoms-advanced-cancer>. [Zugriff am: 12.12.2022]
33. American Cancer Society. Advanced and Metastatic Cancer. Last Revised: September 10. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer.html>. [Zugriff am: 12.12.2022]
34. National University Health System, National University Cancer Institute Singapore. Peritoneal Metastases (Peritoneal Cancer). Last updated: 30 Mar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nuhs.edu.sg/For-Patients-Visitors/find-a->

- [condition/Pages/Peritoneal+Metastases+\(Peritoneal+Cancer\).aspx](#). [Zugriff am: 12.12.2022]
35. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-61.
 36. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Böger C, Krüger S, Röcken C. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(1):12-24.
 37. Shokal U, Sharma PC. Implication of microsatellite instability in human gastric cancers. *Indian J Med Res.* 2012;135(5):599-613.
 38. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022. 33(10)Verfügbar unter: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8>. [Zugriff am: 08.09.2023]
 39. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet.* 2020;396(10251):635-48.
 40. Tumorregister München. ICD-10 C16: Magenkarzinom – Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]
 41. Lin D, Khan U, Goetze TO, Reizine N, Goodman KA, Shah MA, et al. Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Is There an Optimal Management? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e88-e95.
 42. Toihata T, Imamura Y, Baba H. Management of metastatic esophagogastric junction adenocarcinoma. *J Cancer Metastasis Treat.* 2018;4(24).
 43. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-Yi F, Xu JM, Lee K-W, Jiao S-C, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):476-84.
 44. Chung HC, Bang Y-J, S Fuchs C, Qin S-K, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncology.* 2021;17(5):491-501.
 45. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;7890(600).
 46. Bang Y, Chung H, Xu J, Lordick F, Sawaki A, Al-Sakaff N, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(15_suppl):4556-.
 47. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
 48. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D, Committee EG. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v7.

49. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1421-7.
50. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847-56.
51. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):4-17.
52. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
53. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3):231-7.
54. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2014;27(1):39-46.
55. Svensson MC, Borg D, Zhang C, Hedner C, Nodin B, Uhlen M, et al. Expression of PD-L1 and PD-1 in Chemoradiotherapy-Naive Esophageal and Gastric Adenocarcinoma: Relationship With Mismatch Repair Status and Survival. *Front Oncol*. 2019;9:136.
56. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2022.
57. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
58. Chen MF, Chen PT, Chen WC, Lu MS, Lin PY, Lee KD. The role of PD-L1 in the radiation response and prognosis for esophageal squamous cell carcinoma related to IL-6 and T-cell immunosuppression. *Oncotarget*. 2016;7(7):7913-24.
59. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):8.
60. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
61. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):212-20.
62. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Non-Small Cell Lung Cancer. 2017.
63. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Urothelial Carcinoma. 2017.
64. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
65. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

66. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
67. Tabernero J, Bang Y-J, Van C, E., Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, et al. KEYNOTE-859: A Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncology* 2021;22(17).
68. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80.
69. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019;22(4):828-37.
70. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-33.
71. Ahn S, Kim K-M. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol.* 2021;34(9):1719-27.
72. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH. Ringversuche: Institute mit erfolgreicher Teilnahme. 2023. Verfügbar unter: https://www.quip.eu/de_DE/ringversuche/institute-mit-erfolgreicher-teilnahme. [Zugriff am: 31.05.2023]
73. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). ONKO Internetportal: Basis-Informationen Krebs – Krebsarten – Magenkrebs. Stand: 4. Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/magenkrebs.html>. [Zugriff am: 13.11.2023]
74. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.11.2023]
75. Ghandourh WA. Palliative care in cancer: managing patients' expectations. *J Med Radiat Sci.* 2016;63(4):242-57.
76. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
77. Dijksterhuis WP, Verhoeven RH, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer.* 2020;23(4):579-90.
78. Potthoff K. PD-L1-Expression bei Adenokarzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs (SAPHIR-Register). 2023.
79. Mezynski MJ, Farrelly AM, Cremona M, Carr A, Morgan C, Workman J, et al. Targeting the PI3K and MAPK pathways to improve response to HER2-targeted therapies in HER2-positive gastric cancer. *J Transl Med.* 2021;19(1):184.

80. Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(5):301-18.
81. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):371-82.
82. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage, Diagnose: Magen (C16). 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 13.11.2023]
83. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsarten: Magenkrebs. Stand: 30. September 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html. [Zugriff am: 13.11.2023]
84. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvariante 6. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1663338781158#abreadcrumb>. [Zugriff am: 13.11.2023]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-213. Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. 2023.
87. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM-Klassifikation Magenkarzinom. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage (korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
88. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 3 Q - Nivolumab (OPDIVO®). Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5). Stand: 15. November. 2021.
89. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]
90. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 811: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811). 2022.
91. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. [Zugriff am: 13.11.2023]
92. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Zensus 2011. Datenstand: 28. September. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 13.11.2023]
93. Leitlinienprogramm Onkologie. Krebs der Speiseröhre. Eine Leitlinie für Patientinnen und Patienten. Stand: April 2016. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Speiseroehrenkrebs_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-26: 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:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der	in allen Kombinationen: 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		in allen Kombinationen: 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten (1)	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Trastuzumab	Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	in allen Kombinationen: als Initialdosis mit 8 mg/kg, dann als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion. Die Initialdosis sollte über 90 Minuten verabreicht werden, die weiteren Dosen können als 30-minütige Infusion verabreicht werden (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Cisplatin		in allen Kombinationen: 80 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60-120 Minuten (3)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU		in allen Kombinationen: 800 mg/m ² KOF an Tagen 1-5 alle 3 Wochen als i. v. Dauerinfusion (3)	17,4 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Oxaliplatin		in allen Kombinationen: 130 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 120 Minuten (4-6)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	in allen Kombinationen: 1.000 mg/m ² KOF BID an Tag 1-14 alle 3 Wochen (Tabletten) (3, 5-7)	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Trastuzumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	in allen Kombinationen: als Initialdosis mit 8 mg/kg, dann als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion. Die Initialdosis sollte über 90 Minuten verabreicht werden, die weiteren Dosen können als 30-minütige Infusion verabreicht werden (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Cisplatin		in allen Kombinationen: 80 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60-120 Minuten (3)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
5-FU		in allen Kombinationen (außer in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + Folinsäure): 800 mg/m ² KOF an Tagen 1-5 alle 3 Wochen als i. v. Dauerinfusion (3)	17,4 Zyklen	5 Tage je Zyklus

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + Folinsäure: 400 mg/m ² KOF an Tag 1 und 2 als Bolusinfusion und je 1.200 mg/m ² KOF an Tag 1 und 2 alle 14 Tage als intravenöse Dauerinfusion (2, 8)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Oxaliplatin		in allen Kombinationen (außer in Kombination mit Trastuzumab + 5-FU + Folinsäure): 130 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 120 Minuten (4-6)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Oxaliplatin		in Kombination mit Trastuzumab + 5-FU + Folinsäure: 85 mg/m ² KOF 1 x alle 14 Tage als intravenöse Infusion über 2 Stunden (8)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Folinsäure		in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + 5-FU: 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (8)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Capecitabin		in allen Kombinationen: 1.000 mg/m ² KOF BID an Tag 1-14 alle 3 Wochen (Tabletten) (3, 5-7)	17,4 Zyklen	14 Tage 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:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Hinweis: Für die Kombinationstherapie Trastuzumab, Oxaliplatin und 5-FU konnten keine Therapieprotokolle ohne gleichzeitige Gabe von Folinsäure identifiziert werden

a: Sofern nicht anders in der Spalte „Behandlungsmodus“ angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie

5-FU: 5-Fluorouracil; BID: Zweimal täglich; CPS: Combined Positive Score; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfehlen die deutschen Leitlinien bei HER2-überexprimierenden Tumoren eine Cisplatin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie, die um Trastuzumab ergänzt werden soll. Darüber hinaus besteht ein weiterer Therapiestandard in Oxaliplatin-basierten Therapien in Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin. Für die vorliegende Indikation sind die folgenden empfohlenen Wirkstoffe jedoch nicht zugelassen: Oxaliplatin, Trastuzumab in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin und Oxaliplatin. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln (9, 10).

Die Behandlungsmodi, die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-26 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt (1).

Trastuzumab ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

Für Cisplatin allein besteht keine Zulassung zur Behandlung des Magenkarzinoms, jedoch ist Cisplatin als Kombinationstherapie mit Trastuzumab und 5-FU in dieser Indikation einsetzbar (2). 5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenem Magen- oder Ösophaguskarzinom (11).

Da in den Fachinformationen keine Angaben für die Kombinationstherapie gemacht werden, wurde der in der Studie KEYNOTE 811 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung in einem dreiwöchigen Zyklus.

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse (i. v.) Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1). Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg Körpergewicht (KG) als i. v. Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis (2). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i. v. Infusion über 60-120 Minuten. 5-FU wird an den Tagen 1-5 als i. v. Dauerinfusion mit einer Dosis von 800 mg/m² KOF gegeben (3).

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstage im Jahr. Bei Trastuzumab und Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 87 Behandlungstage im Jahr.

Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, Oxaliplatin und Capecitabin

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt (1).

Trastuzumab ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

Capecitabin ist gemäß Fachinformation in Kombination mit einem Platin-haltigen Anwendungsschema als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (7). Für Oxaliplatin besteht keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, jedoch ist der Wirkstoff über andere Wirkstoffe (z. B. Capecitabin) als Kombinationstherapie zugelassen (7).

Da in den Fachinformationen keine Angaben für die Kombinationstherapie angegeben sind wurde der in der Studie KEYNOTE 811 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung in einem dreiwöchigen Zyklus.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als i. v. Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1). Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg KG als i. v. Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis (2). Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten. Die Behandlung mit Capecitabin erfolgt zweimal täglich mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (4-6).

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstagen im Jahr. Bei Trastuzumab und Oxaliplatin entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

Da in den jeweiligen Fachinformationen von Cisplatin und 5-FU für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg KG als i. v. Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 60-120 Minuten. 5-FU wird an den Tagen 1-5 als i. v. Dauerinfusion mit einer Dosis von 800 mg/m² KOF gegeben (2, 3).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Trastuzumab und Cisplatin je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je 5 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 87 Behandlungstage im Jahr.

Trastuzumab, Cisplatin und Capecitabin

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

Da in den jeweiligen Fachinformationen von Cisplatin und Capecitabin für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Trastuzumab, Cisplatin und Capecitabin erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg KG als i. v. Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 60-120 Minuten. Capecitabin wird zweimal täglich an den Tagen 1-14 mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF eingenommen (2, 3, 5-7).

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Trastuzumab und Cisplatin je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr.

Trastuzumab, Oxaliplatin und Capecitabin

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

Capecitabin ist gemäß Fachinformation in Kombination mit einem Platin-haltigen Anwendungsschema als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (7). Für Oxaliplatin besteht keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, jedoch ist der Wirkstoff über andere Wirkstoffe (z. B. Capecitabin) als Kombinationstherapie zugelassen (7).

Da in den jeweiligen Fachinformationen von Oxaliplatin und Capecitabin für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

Die Behandlung mit Trastuzumab, Oxaliplatin und Capecitabin erfolgt in einem dreiwöchigen Zyklus. Für Trastuzumab beträgt die empfohlene Initialdosis an Tag 1 8 mg/kg KG als i. v. Infusion über 90 Minuten. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 6 mg/kg KG, beginnend drei Wochen nach der Initialdosis. Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgt an Tag 1 in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 120 Minuten. Capecitabin wird zweimal täglich an den Tagen 1-14 mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF eingenommen (2, 3, 5-7).

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Bei Trastuzumab und Oxaliplatin entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstage im Jahr.

Trastuzumab, Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Trastuzumab ist nur bei Patient:innen mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen (2).

5-FU ist zugelassen bei fortgeschrittenem Magen- oder Ösophaguskarzinom (11). Für Oxaliplatin besteht keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, jedoch ist der Wirkstoff über andere Wirkstoffe (z. B. Capecitabin) als Kombinationstherapie zugelassen (7).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurde der Behandlungsmodus anhand von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit 5-FU an Tag 1 und 2 eines zweiwöchigen Zyklus als Bolusinfusion mit 400 mg/m² KOF sowie mit nachfolgender kontinuierlicher i. v. Infusion von 1.200 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 2. Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgt jeweils an Tag 1 eines zweiwöchigen Zyklus als i. v. Infusion über 120 Minuten in einer Dosierung von 85 mg/m² KOF. Folinsäure wird als i. v. Infusion mit einer Dosis von 400 mg/m² KOF an Tag 1 gegeben (2, 8).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei 5-FU und Folinsäure je 2 Tagen in 26,1 Zyklen, also maximal 52,2 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Oxaliplatin entspricht die Behandlungsdauer 1 Tag in 26,1 Zyklen, also maximal 26,1 Behandlungstage im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 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 3-26). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient:in 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:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der	in allen Kombinationen: 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten	17,4
		in allen Kombinationen: 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten	8,7
Trastuzumab	Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	in allen Kombinationen: als Initialdosis mit 8 mg/kg, dann als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als	17,4

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
		i. v. Infusion. Die Initialdosis sollte über 90 Minuten verabreicht werden, die weiteren Dosen können als 30-minütige Infusion verabreicht werden.	
Cisplatin		in allen Kombinationen: 80 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60-120 Minuten	17,4
5-FU		in allen Kombinationen: 800 mg/m ² KOF an Tagen 1-5 alle 3 Wochen als i. v. Dauerinfusion	87,0
Oxaliplatin		in allen Kombinationen: 130 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 120 Minuten	17,4
Capecitabin		in allen Kombinationen: 1.000 mg/m ² KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen (Tabletten)	243,6

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Trastuzumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	in allen Kombinationen: als Initialdosis mit 8 mg/kg, dann als Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion. Die Initialdosis sollte über 90 Minuten verabreicht werden, die weiteren Dosen können als 30-minütige Infusion verabreicht werden.	17,4
Cisplatin		in allen Kombinationen: 80 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60-120 Minuten	17,4
5-FU		in allen Kombinationen (außer in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + Folinsäure): 800 mg/m ² KOF an Tagen 1-5 alle 3 Wochen als i. v. Dauerinfusion	87,0
		in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + Folinsäure: 400 mg/m ² KOF an Tag 1 und 2 als Bolusinfusion und je 1.200 mg/m ² KOF an Tag 1 und 2 alle 14 Tage als intravenöse Dauerinfusion	52,2
Oxaliplatin		in allen Kombinationen (außer Kombination mit Trastuzumab + 5-FU + Folinsäure): 130 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 120 Minuten	17,4
Oxaliplatin		in Kombination mit Trastuzumab + 5-FU + Folinsäure: 85 mg/m ² KOF 1 x alle 14 Tage als intravenöse Infusion über 2 Stunden	26,1

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Folinsäure ^b	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der	in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + 5-FU: 400 mg/m ² KOF 1 x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten	26,1
Capecitabin	Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	in allen Kombinationen: 1.000 mg/m ² KOF 2 x täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen (Tabletten)	243,6
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Hinweis: Für die Kombinationstherapie Trastuzumab, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil konnten keine Therapieprotokolle ohne gleichzeitige Gabe von Folinsäure identifiziert werden</p> <p>a: Falls nicht anders unter der Spalte „Behandlungsmodus“ angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen. Die Wirkstoffe werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht und die Behandlungsdauer daher standardisiert auf ein Jahr bezogen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-28: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	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, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		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, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Trastuzumab		17,4	Initialdosis 621,6 mg; 1 Durchstechflasche à 420 mg, 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg Erhaltungsdosis 466,2 mg; 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg	Initialdosis: 1 Zyklus x 1 Durchstechflasche à 420 mg, 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg, Erhaltungsdosis: 16,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 60 mg,

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				Jahresdurchschnittsverbrauch: 8.502 mg
Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	17,4	152,8 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg
5-FU		87,0	1.528 mg; 1 Durchstechflasche à 2.500 mg	17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2.500 mg Gesamtverbrauch = 87 Durchstechflaschen à 2.500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 217.500 mg
Oxaliplatin		17,4	248,3 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.350 mg

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	243,6	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1.461,6 Tabletten à 500 mg und 974,4 Tabletten à 150 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Trastuzumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	17,4	Initialdosis 621,6 mg; 1 Durchstechflasche à 420 mg, 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg Erhaltungsdosis 466,2 mg; 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg	Initialdosis: 1 Zyklus x 1 Durchstechflasche à 420 mg, 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg, Erhaltungsdosis: 16,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 60 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 60 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 8.502 mg

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	17,4	152,8 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 10 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.784 mg
5-FU		87,0	1.528 mg; 1 Durchstechflasche à 2.500 mg	17,4 Zyklen x 5 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2.500 mg, Gesamtverbrauch = 87 Durchstechflaschen à 2.500 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 217.500 mg
		52,2	5.348 mg; 1 Durchstechflasche à 5.000 mg und 1 Durchstechflasche à 500 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 5.000 mg und 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 5.000 mg und 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 143.550 mg

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Oxaliplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	17,4	248,3 mg; 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.350 mg
		26,1	764 mg 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.220 mg
		26,1	764 mg; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Folinsäure		26,1	764 mg; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Capecitabin		243,6	1.800 mg, 2 x täglich; 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1.461,6 Tabletten à 500 mg und 974,4 Tabletten à 150 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) auf den Behandlungsprotokollen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr der Studie KEYNOTE 811.

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT pro Patient:in basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel und auf den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr. Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Behandlungsmodi enthalten sind, wurden die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Bei Arzneimitteln, die nach KG patientenindividuell dosiert werden, wurde das durchschnittliche KG von Frauen in Deutschland von 69,2 kg sowie bei Männern von 85,9 kg nach den Angaben des Mikrozensus 2021 und das sich daraus ergebende durchschnittliche KG von 77,7 kg für die Gesamtbevölkerung zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in herangezogen (12).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (12) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (13). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei wurden die Berechnungen zur Dosierung auf die

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (14). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formeln (13):

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,7700673 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,0494242 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,7700673 \text{ m}^2 + 2,0494242 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,9097458 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer, auf deren Basis der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei dem KG-abhängig verabreichten Arzneimittel Trastuzumab wurden zunächst die pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels des durchschnittlichen KG für Frauen und Männer errechnet (77,7 kg, siehe oben); bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cisplatin, Oxaliplatin, 5-FU und Capecitabin erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,91 m², siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-29 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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-29: 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 nicht-medikamentöse 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 = 2.974,82 €	2.687,22 € ^a (2,00 € ^b ; 285,60 € ^c)
Zu bewertendes Arzneimittel und Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Trastuzumab	ZERCEPAC 60 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 325,56 €	293,73 € ^a (2,00 € ^b ; 29,83 € ^c)
Trastuzumab	ZERCEPAC 150 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 798,23 €	721,54 € ^a (2,00 € ^b ; 74,69 € ^c)
	ZERCEPAC 420 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz.Dsfl. 1 Stück: Taxe-VK = 2.216,22 €	2.002,89 € ^a (2,00 € ^b ; 211,33 € ^c)
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 18,60 €	16,25 € ^a (2,00 € ^b ; 0,35 € ^c)
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 €	41,12 € ^a (2,00 € ^b ; 1,73 € ^c ; 2,88 € ^d)
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 84,13 €	72,91 € ^a (2,00 € ^b ; 3,46 € ^c ; 5,76 € ^d)
5-FU	BENDA-5-FU 50 mg/ml 250 mg Injektionslösung ^c 1 Stück: Festbetrag = 12,89 €	10,39 € ^a (2,00 € ^b ; 0,50 € ^d)
	BENDA-5-FU 50 mg/ml 500 mg Injektionslösung ^c 1 Stück: Festbetrag = 14,16 €	11,56 € ^a (2,00 € ^b ; 0,60 € ^d)
	BENDA-5-FU 50 mg/ml 1.000 mg Injektionslösung ^c 1 Stück: Festbetrag = 16,67 €	13,77 € ^a (2,00 € ^b ; 0,90 € ^d)

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
5-FU	BENDA-5-FU 50 mg/ml 2.500 mg Injektionslösung ^c 1 Stück: Festbetrag = 23,60 €	19,80 € ^a (2,00 € ^b ; 1,80 € ^d)
	BENDA-5-FU 50 mg/ml 5.000 mg Injektionslösung ^c 1 Stück: Festbetrag = 34,02 €	29,92 € ^a (2,00 € ^b ; 2,10 € ^d)
Oxaliplatin	MEDOXA 50 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 107,06 €	100,52 € ^a (2,00 € ^b ; 4,54 € ^c)
	MEDOXA 100 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 203,66 €	192,53 € ^a (2,00 € ^b ; 9,13 € ^c)
	MEDOXA 200 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 396,85 €	376,55 € ^a (2,00 € ^b ; 18,30 € ^c)
Folinsäure	RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung 400 mg 5 Stück: Festbetrag = 793,29 € 1 Stück = 158,66 €	791,29 € ^a 158,26 € ^a (2,00 € ^b)
	RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung 800 mg 5 Stück: Festbetrag = 1.499,07 € 1 Stück = 299,81 €	1.497,07 € ^a 299,41 € ^a (2,00 € ^b)
	RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung 1000 mg 5 Stück: Festbetrag = 1.831,77 € 1 Stück = 366,35 €	1.829,77 € ^a 365,95 € ^a (2,00 € ^b)
Capecitabin	ECANSYA 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 54,15 € 1 Stück = 0,45 €	49,08 € ^a 0,41 € ^a (2,00 € ^b ; 3,07 € ^d)
	ECANSYA 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,84 € 1 Stück = 1,27 €	139,64 € ^a 1,16 € ^a (2,00 € ^b ; 10,20 € ^d)
<p>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 (zum hier dargestellten Lauer-Taxe-Stand vom 01. November 2023 beträgt dieser 12 %. Ab dem 01. Januar 2024 wird der Rabatt auf 7 % reduziert) d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. November 2023</p>		

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
5-FU: 5-Fluorouracil; Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-29 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-29 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 01. November 2023. 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 2,00 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 12 %¹ auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-28) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-29) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-30).

¹Zum hier dargestellten Lauer-Taxe-Stand vom 01. November 2023 beträgt der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 12 %. Ab dem 01. Januar 2024 wird dieser Rabatt auf 7 % reduziert.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-30: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Pembrolizumab	93.515,26 € ^a	140.484,08 € ^a
	Trastuzumab	42.979,35 €	
	Cisplatin	2.266,87 €	
	5-FU	1.722,60 €	
	Pembrolizumab	93.515,26 € ^a	140.484,08 € ^b
	Trastuzumab	42.979,35 €	
	Cisplatin	2.266,87 €	
	5-FU	1.722,60 €	
Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Pembrolizumab	93.515,26 € ^a	146.890,58 € ^a
	Trastuzumab	42.979,35 €	
	Oxaliplatin	8.301,02 €	
	Capecitabin	2.094,96 €	
	Pembrolizumab	93.515,26 € ^a	146.890,58 € ^b
	Trastuzumab	42.979,35 €	
	Oxaliplatin	8.301,02 €	
	Capecitabin	2.094,96 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Trastuzumab	42.979,35 €	46.968,82 €
	Cisplatin	2.266,87 €	
	5-FU	1.722,60 €	
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Trastuzumab	42.979,35 €	47.341,18 €
	Cisplatin	2.266,87 €	
	Capecitabin	2.094,96 €	
Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Trastuzumab	42.979,35 €	53.375,33 €
	Oxaliplatin	8.301,02 €	
	Capecitabin	2.094,96 €	
Trastuzumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure	Trastuzumab	42.979,35 €	60.177,70 €
	Oxaliplatin	8.301,02 €	
	5-FU	1.082,63 €	
	Folinsäure	7.814,71 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-30 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 Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient:in und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, Cisplatin und 5-FU somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 140.484,08 € pro Patient:in. Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, Oxaliplatin und Capecitabin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 146.890,58 € pro Patient:in für die GKV.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für die zVT Trastuzumab in Kombination Cisplatin und 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 46.968,82 € pro Patient:in für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Trastuzumab in Kombination Cisplatin und Capecitabin belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 47.341,18 € pro Patient:in. Bei einer Therapie mit der zVT Trastuzumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin fallen jährliche Arzneimittelkosten von 53.375,33 € pro Patient:in für die GKV an. Für die zVT Trastuzumab in Kombination Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 60.177,70 € pro Patient:in für die GKV an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 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 3-31: 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:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	1	1,0

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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:in pro Jahr
Trastuzumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-Ziffer 19322); einmalig vor Behandlungsstart	1	1,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
		Hydratation: 2,6-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	17,4
5-FU		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	5	87,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	5	87,0
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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:in pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Trastuzumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-Ziffer 19322); einmalig vor Behandlungsstart	1	1,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
		Hydratation: 2,6-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	17,4
5-FU		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	5 oder 2 ^c	87,0 oder 52,2 ^c
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	5 oder 2 ^c	87,0 oder 52,2 ^c
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4 oder 26,1 ^c
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4 oder 26,1 ^c

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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:in pro Jahr
Folinsäure	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1	26,1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	26,1
<p>Bei Capecitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an</p> <p>a: Bei einer Gabe in einem 21-Tage-Zyklus</p> <p>b: Bei einer Gabe in einem 42-Tage-Zyklus</p> <p>c: In der Kombinationstherapie Trastuzumab, Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-31 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. In den Fällen, in denen die Behandlungsmodalitäten in den Fachinformationen nicht ausreichend konkretisiert sind, wurden Therapieprotokolle der Studien KEYNOTE 811 zugrunde gelegt bzw. in der klinischen Praxis übliche Therapieprotokolle herangezogen.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patient:innen infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zbAM und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Cisplatin und Oxaliplatin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (11, 15, 16).

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

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden. Zur i. v. Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (17).

Für Capecitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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 immunhistochemischem Nachweisverfahren (1). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt (18).

Cisplatin (CISPLATIN NeoCorp®)

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 von 100-200 nml pro Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden durchzuführen. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine i. v. Infusion von weiteren 2 Litern über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vorgesehen (15). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern isotonischer 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 zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung (375 ml einer 10% igen Mannitol-lösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (15).

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Trastuzumab (Zerepac®)*HER2-Nachweis*

Der Nachweis der HER2-Überexpression oder der HER2-Genamplifikation des Tumors ist vor der Behandlung mit Trastuzumab laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischer Untersuchung bzw. Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung oder Chromogen-in situ-Hybridisierung (2). Allgemein wird der EBM 19322 (Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors) herangezogen (18).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-31 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	40,79 €
Trastuzumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-Ziffer 19322); einmalig vor Behandlungsstart	60,33 €
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Hydratation: 2,6-4,4 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	8,97 € (Min)
	17,93 € (Max)
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	9,11 €
5-FU	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Oxaliplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Trastuzumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Immunhistochemischer Nachweis des HER2-Rezeptors (EBM-Ziffer 19322); einmalig vor Behandlungsstart	60,33 €

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Hydratation: 2,6-4,4 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	8,97 € (Min)
	17,93 € (Max)
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	9,11 €
5-FU	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Oxaliplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Folinsäure	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Hinweis: Bei Capecitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an 5-FU: 5-Fluorouracil; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; ml: Milliliter	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (18).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung/Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (19). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern, die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen sowie für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig (20).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,70 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,96 € abrechnungsfähig (18).

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 40,79 € abrechnungsfähig (18).

Testung auf HER2-Rezeptor

Für den immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors ist die EBM-Ziffer 19322 mit einem Betrag von 60,33 € abrechnungsfähig (18).

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 berechnet und mit 8,97 €-17,93 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der MANNITOL-Infusionslösung 10 mit 9,11 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-32).

Geben Sie in Tabelle 3-33 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-31 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-32 (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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 € ^a - 1.740,00 € ^b
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.649,52 € ^a - 1.649,52 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	40,76 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Hydratation: 2,6-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	156,08 €- 311,98 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	15.054,90 € ^a - 15.210,81 € ^a
			15.924,90 € ^b - 16.080,81 € ^b
Pembrolizumab + Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 € ^a - 1.740,00 € ^b
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Pembrolizumab + Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	40,79 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	4.720,69 € ^a 5.590,69 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.649,52 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Hydratation: 2,6-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	156,08 €-311,98 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	14.144,11 €-14.300,02 €
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Hydratation: 2,6-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	156,08 €-311,98 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	158,51 €

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	4.124,50 €- 4.280,40 €
Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin	PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	3.809,90 €
		Trastuzumab + Oxaliplatin + 5 FU + Folinsäure	
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	989,71 €		
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €		
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €		
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	7.949,71 €		
<p>Hinweis: Da die HER2-Testung regelhaft bei allen dargestellten Therapie-Regimen anfällt, wird sie hier nicht in die Berechnung aufgenommen</p> <p>a: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus</p> <p>b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-31 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-32 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung wurden für jedes einzelne Arzneimittel eines Therapieregimes angerechnet.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Gabe der einzelnen Arzneimittel eines Therapieregimes am gleichen Tag nur einmal angerechnet, die jeweiligen Infusionsdauern dabei jedoch addiert und die kombinierte Infusionszeit angerechnet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-34 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 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU 21-Tage-Zyklus	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	140.484,08 €	2.004,90 €- 2.160,81 €	13.920,00 €	156.408,98 €- 156.564,88 €
Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU 42-Tage-Zyklus	Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	140.484,08 €	2.004,90 €- 2.160,81 €	13.050,00 €	155.538,98 €- 155.964,88 €

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte

Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in €
Pembrolizumab + Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin 21-Tage-Zyklus	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem	146.890,58 €	370,69 €	5.220,00 €	152.481,28 €
Pembrolizumab + Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin 42-Tage-Zyklus	HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	146.890,58 €	370,69 €	4.350,00 €	151.611,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem	46.968,82 €	1.964,11 €-2.120,02 €	12.180,00 €	61.112,93 €-61.268,84 €
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin	HER2-positivem Adenokarzinom des	47.341,18 €	644,50 €-800,40 €	3.480,00 €	51.465,68 €-51.621,58 €
Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit	53.375,33 €	329,90 €	3.480,00 €	57.185,23 €
Trastuzumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure	PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	60.177,70 €	989,71 €	6.960,00 €	68.127,41 €
Hinweis: Für die Kombinationstherapie Trastuzumab, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil konnten keine Therapieprotokolle ohne gleichzeitige Gabe von Folinsäure identifiziert werden Quelle: (21) CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Europa in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) zugelassen.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 16-528 Patient:innen geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie behandelt werden können.

Für die Patient:innen, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patient:innen 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 Patient:innen abschätzen ließe, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund der genannten Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

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 811 brachen 42,6 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Chemotherapie-Arm die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4).

Patientenpräferenzen

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Die Entscheidung der Patient:innen generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen (Immune-related Adverse Reactions, irARs) oder wegen der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den:die Arzt:Ärztin oder die Patient:innen.
- 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 infrage kommenden Patient:innen mit Pembrolizumab behandelt werden.

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

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel, Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis, sowie die Angaben aus den Studienprotokollen der Studie KEYNOTE 811.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 2023) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (18, 19). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und der durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (12). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (13).

Alle Quellen sind nach den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Zercepac® 60 mg | 150 mg | 420 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: Februar 2023.
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer

- (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
 5. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8.
 6. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, Izquierdo-Manuel M, Salud A, Martinez E, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(6):1175-81.
 7. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.
 8. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2736-42.
 9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. [Zugriff am: 09.11.2023]
 10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@/@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.11.2023]
 11. Bendalis GmbH. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2021.
 12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 28.04.2023]
 13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. Stand: 19. April 2012.
 15. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021.
 16. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medoxa® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2023.
 17. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofolin® 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2017.
 18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2023. [Zugriff am: 13.11.2023]

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

19. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
21. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.

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

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Oesophageal Junction, GEJ)

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE 811

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Trastuzumab und Chemotherapie oder Placebo, Trastuzumab und Chemotherapie wurde bis zu einem mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten Fortschreiten der Erkrankung, bis zu einem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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.

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Zulassungsstudie KEYNOTE 811

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre eine systemische Therapie erforderte, oder 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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:

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- 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 (irARs) zu ermöglichen.

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:

- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Patientenkarte:

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

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-35: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025
2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	4Q 2024
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS-Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2027
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 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	4Q 2028

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Beschreibung	Fällig am
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-091 vorlegen. Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte Daten zur Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung und insbesondere zur Aufnahme und Wirkung von Anti-PD-1/-PD-L1-Inhibitoren bei Patienten, die zuvor adjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, einreichen – Finaler Studienbericht	3Q 2026
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemie; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand-2; RFS: rezidivfreies OS; 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 3-36 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.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-36: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen 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. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patientenkarte 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potenzielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p>

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> 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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-37 beschrieben.

Tabelle 3-37: 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 ^a
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und – falls angezeigt – mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 1,5$ bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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 ≥ 3 mit > 5 -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3 -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben ^a
	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 ^a
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>a: Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Nierenzellkarzinom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-37 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen die Patientenkarte 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 Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis und Hypoparathyreoidismus.

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 (Veno-Occlusive Disease, VOD) 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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 hin, 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 der Gabe von Pembrolizumab von Schwindel und Ermüdung/Fatigue berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt , sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit/besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: Dezember 2023.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information: v41.0. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) für ärztliche Leistungen 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 3-38 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 3-38 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 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Dezember 2023 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

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

Vergleichstherapie, Patient:innen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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: Dezember 2023.