

**Dokumentvorlage, Version vom
20.03.2025**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Behandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden
malignen Pleuramesothelioms*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	118
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	119

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	120
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM-Einteilung nach IASLC	22
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien nach IASLC/UICC 8 beim Pleuramesotheliom	23
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) für Deutschland.....	28
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-5: Anzahl der Patient:innen mit malignem Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen mit MPM (ICD-10 C45.0) in Deutschland	35
Tabelle 3-7: Anzahl an Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM in Deutschland.....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Deutschland.....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie in Deutschland	38
Tabelle 3-10: Anzahl der Patient:innen mit MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)	40
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105).....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105).....	41
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte Berufskrankheit 4105)	41
Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie, deren Erkrankung nicht berufsbedingt ist.....	42
Tabelle 3-15: Anzahl an Patient:innen in der GKV	42
Tabelle 3-16: Herleitung der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-17: Unterschiede in der Herleitung der GKV-Zielpopulation von Nivolumab und Pembrolizumab.....	45
Tabelle 3-18: Regressionsgleichungen der rohen Inzidenz- und Prävalenzraten für den ICD-10-Code C45 sowie der Fallzahlen für BK 4105	47
Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der GKV- Zielpopulation für das Jahr 2025 und die kommenden fünf Jahre	48
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-24: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	71
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	88
Tabelle 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	102
Tabelle 3-30: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	103
Tabelle 3-31: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	105
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	118
Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diagnostik bei Verdacht auf ein Pleuramesotheliom.....	21
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland für die Jahre 2019-2020.....	29
Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (je 100.000 Einwohner) für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021	30
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Asbestverbrauch und dem Auftreten von Mesotheliomerkrankungen in Deutschland.....	31
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	33
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der anerkannten Fälle für BK 4105	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve (Bereich unter der Kurve)
BK	Berufskrankheit
CAS-Nummer	Chemical Abstract Service-Nummer
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
HR	Hazard Ratio
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10-GM	International Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Version - German Modification (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Version - Deutsche Modifikation)
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
Inf.-Lsg.	Infusionslösung

Abkürzung	Bedeutung
Inj.-Lsg.	Injektionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelter Nebenwirkungen)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPFV	Last Patient First Visit (Erster Besuch des letzten Patienten)
LPI	Last Patient In (Aufnahme des letzten Patienten in die Studie)
µg	Mikrogramm
M	Metastasen
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milligramm
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
min	Minuten
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PET	Positronenemissionsthomographie
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
SACT	Systemic Anticancer Therapy (Systemische Krebstherapie)
SGB	Sozialgesetzbuch
St.	Stückzahl

Abkürzung	Bedeutung
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses
T	Primärtumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist durch die Zulassung vom 04.04.2025 „in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt“ (1).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 31. März 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2022-B-006). Darin wurde für die genannte Indikationserweiterung seitens des G-BA folgende zVT definiert:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

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

- Pemetrexed + Cisplatin,
- Pemetrexed + Carboplatin,
- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed,
- Nivolumab + Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht-epitheloider Tumorphistologie) (2).

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. In der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 483 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin verglichen. Laut G-BA kann für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sowohl eine Single-Komparator-Studie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den genannten geeigneten Komparatoren geeignet sein, sollte aber in jedem Fall die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin umfassen (2). In der Studie KEYNOTE 483 ist daher die zVT durch den verwendeten Komparator Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin entsprechend umgesetzt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Gegenstand des Beratungsgesprächs vom 31. März 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-006) war die Festlegung der zVT für das folgende, zum Zeitpunkt der Antragstellung für die G-BA-Beratung geplante Anwendungsgebiet (2):

- „Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.“

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA in der finalen Niederschrift festgehalten. Darin wurde die zVT wie folgt definiert:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe (2).

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Kombinationstherapien

- Pemetrexed + Cisplatin,
- Pemetrexed + Carboplatin,
- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed,
- Nivolumab + Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht-epitheloider Tumorphistologie)

als geeignete Komparatoren erachtet (2). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Wirkstoffe Carboplatin und Bevacizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (2). Der G-BA führt weiter aus, dass nach den Leitlinienempfehlungen Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin ist, da mit der Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed in größeren Phase-II-Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten (2-6). Die Geschäftsstelle erläutert weiter, dass die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte (2). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) unterstreicht zudem den Einsatz von Carboplatin anstelle von Cisplatin (bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin) und führt aus, dass die Kriterien für eine mangelnde, individuelle Eignung für Cisplatin denen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom entsprechen (7), sodass die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie auch beim malignen Pleuramesotheliom Anwendung findet (8). Somit lässt sich ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin gegenüber dem im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Cisplatin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft bei Vorliegen von Kontraindikationen vorzuziehen ist. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die zulassungs-überschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige ausnahmsweise Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit vor.

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann sowohl eine Single-Komparator-Studie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den genannten geeigneten Komparatoren geeignet sein, sollte aber in jedem Fall die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin umfassen (2).

Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet wie folgt abgeändert:

- KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die Änderung des Anwendungsgebietes betrifft den Wegfall von „fortgeschritten oder metastasierend“, sowie die Einschränkung auf Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis der G-BA-Beratung hinsichtlich der zVT.

Vorgehen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. MSD berücksichtigt im vorliegenden Anwendungsgebiet Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin als zVT. Gegenüber diesen Therapien wurde Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie in der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 483 verglichen. Anhand der Vorgaben im Studienprotokoll war vorgesehen, dass bei Kontraindikation

gegenüber Cisplatin der Wirkstoff Carboplatin nach medizinischem Ermessen eingesetzt werden konnte. In der Studie KEYNOTE 483 ist daher die zVT durch den verwendete Komparator Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin entsprechend umgesetzt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 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) und der finalen Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-006) (2). Zusätzlich wurden Studienpublikationen, eine Stellungnahme der DGHO sowie Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als Quellen herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-006. Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms. 2022.

3. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol.* 2008;19(2):370-3.
4. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1443-8.
5. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M, Grossi F, Cortinovis D, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2013;109(3):552-8.
6. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):756-63.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Pleuramesotheliom, Erstlinie, in Kombination mit Ipilimumab) veröffentlicht am 1. Oktober 2021, Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707, IQWiG Bericht Nr. 1209. 2021. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-neues-anwendungsgebiet-pleuramesotheliom-mit-ipilimumab-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20211022.pdf>. [Zugriff am: 09.07.2024]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-916/AM-RL-VI-Off-label-2024-08-10.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2024]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen Mesotheliom

Als Mesotheliom wird eine seltene Tumorerkrankung bezeichnet, die aus dem Mesothel hervorgeht. Das Mesothel ist ein einschichtiges Plattenepithel, das die serösen Höhlen des Körpers auskleidet. Dabei wird der Anteil des Mesothels, welcher die Organe überzieht, als viszerales Blatt und jener, der die Körperhöhle auskleidet, als parietales Blatt bezeichnet. Das Mesothel sezerniert eine seröse Flüssigkeit, welche eine reibungsarme Bewegung der umhüllten Organe ermöglicht. Kommt es zu einer bösartigen Entartung der Mesothelzellen, kann ein Mesotheliom entstehen (1, 2). Mesotheliome können sich aus dem Mesothel des Brustfells (Pleura), des Bauchfells (Peritoneum), der Tunica vaginalis testis und des Herzbeutels (Perikard) entwickeln (1). Bei Erwachsenen ist in etwa 90 % der Fälle dabei das Brustfell (Pleura) betroffen und es wird von einem malignen Pleuramesotheliom (MPM) gesprochen (3). Die Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Version - Deutsche Modifikation (International Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Version - German Modification, ICD-10-GM)-Kodierung lautet: C45.0 „Mesotheliom der Pleura“ (4). Seltener sind auch andere Lokalisationen wie das Bauchfell (Peritoneum) betroffen (5).

Ätiologie/Pathogenese

Unter den neudiagnostizierten Mesotheliomen sind etwa 80 % auf eine Asbestexposition zurückzuführen (6). Asbest wurde seit den 1930er Jahren als Werkstoff in Deutschland verwendet. Trotz erster Kenntnisse über das krebserregende Potenzial von Asbest wurde dieser Werkstoff in den 1960er und 1970er Jahren in großen Mengen als Baustoff verarbeitet. Ein Verbot der Herstellung, des Inverkehrbringens und der Verwendung von Asbest und asbesthaltigen Produkten erfolgte erst im Jahr 1993. Vor dem vollumfänglichen Verbot im Jahr 1993 erfolgte ein Verbot von Spritzasbest im Jahr 1969 in der Deutschen Demokratischen Republik sowie im Jahre 1979 in der Bundesrepublik Deutschland. Heutzutage erfolgt eine risikobehaftete Asbestexposition in Deutschland vorwiegend im Rahmen von unsachgemäß durchgeführten Sanierungs- und Abrissarbeiten asbesthaltiger Altbauten (7, 8). Dementsprechend zeigt die geographische Verteilung der Inzidenzen ein vermehrtes Auftreten in Gegenden, in denen in der Vergangenheit viel Asbest verarbeitet wurde (9).

Über 80 % der MPM-Erkrankungen sind bei Männern zu verzeichnen, von denen die meisten eine berufsbedingte Asbestexposition erfuhr (10, 11). Auch Ehepartner und andere Haushaltsangehörige von asbestexponierten Personen können beispielsweise durch den Kontakt mit asbestverunreinigter Wäsche gefährdet sein (12). Zudem können Erionit und andere faserige Mineralien zur Entstehung eines MPM führen; diese spielen aufgrund ihres geringen Vorkommens in Deutschland jedoch eine untergeordnete Rolle (9). Weitere Risikofaktoren, die im Verdacht stehen, die Entwicklung eines MPM zu begünstigen, sind genetische Veranlagungen, chronische Infektionen, eine Strahlentherapie des Thorax und eine Infektion mit dem Simian-Virus 40 (11, 13).

Die Pathogenese von Asbest-bedingtem MPM beginnt mit der Inhalation der Asbestfasern, wobei der Fasertyp und die Menge des eingeatmeten Asbests eine maßgebliche Rolle für die Entstehung eines Mesothelioms spielen (5). Nachdem die Fasern eingeatmet wurden, migrieren diese zur Pleura und stoßen dort einen repetierenden Prozess von Gewebeirritation und -reparatur an. Durch die Wiederholung von Verletzung und anschließender Reparatur über Jahre oder Jahrzehnte hinweg kann es zu dauerhaften Desoxyribonukleinsäure (Dann)-Schäden kommen und folglich zu einer Entgleisung der Reparaturprozesse. Somit entsteht eine günstige Tumormikroumgebung für eine potenzielle Tumorentstehung (13).

Häufigkeit/Prognose des MPM

Das MPM ist eine selten auftretende Tumorerkrankung. Im Jahr 2020 verzeichnete das Robert Koch-Institut (RKI) 1.480 Neuerkrankungen für das Mesotheliom in Deutschland (Männer: 1.190, Frauen: 290) (5), wobei 90 % dieser Neuerkrankungen auf das MPM entfallen (3). Die Erkrankungs- und Sterberaten für das Mesotheliom sind in den letzten 10 Jahren in Deutschland kontinuierlich rückläufig, auch die absoluten Zahlen sind zuletzt leicht zurückgegangen (5). Die zeitliche Verzögerung zwischen dem Rückgang an Neuerkrankungen und dem Verbot von Asbest im Jahr 1993 bzw. dem Verbot von Spritzasbest in den Jahren 1969 und 1979 ist durch die lange Latenzzeit von 30-50 Jahren zwischen Asbestexposition und Krankheitsmanifestation zu erklären (5, 8).

Die Prognose des MPM ist generell ungünstig. So haben Patient:innen ohne spezifische Therapie eine mediane Überlebenszeit von 8-12 Monaten (14). Folgende prognostischen Faktoren sind bekannt (1, 11):

- Geschlecht
- Alter
- Tumorsubtyp
- Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose
- Lymphknotenstatus
- Allgemeinzustand der Patient:innen

Bezüglich des Geschlechts zeigten Studien eine höhere Überlebenschancen bei an MPM erkrankten Frauen im Vergleich zu Männern (15). Grundsätzlich ist die Diagnose für Patient:innen mit MPM ungünstig, wobei jedoch ein jüngeres Erkrankungsalter (< 75 Jahre) mit einer günstigeren Prognose assoziiert wird (11). Ebenfalls mit einer günstigeren Prognose ist der epitheloide Subtyp des MPM assoziiert, wohingegen Patient:innen mit biphasischem oder sarkomatoidem Subtyp eine geringere Überlebenschancen haben (10, 11) (Erläuterung der Subtypen siehe Abschnitt „Histologische Klassifikation des MPM“). Auch der Lymphknotenstatus wurde als wichtiger Prognosefaktor identifiziert. So weisen Patient:innen, die bei Diagnose bereits Metastasen in den Lymphknoten haben, eine schlechtere Prognose auf als Patient:innen ohne Lymphknotenbefall (16). Weiterhin ist das Tumorstadium beim MPM ein wichtiger Prognosefaktor (17). Zudem wirkt sich ein guter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 1 oder 2) positiv auf die Prognose aus (14).

Klinische Symptome des MPM

Die klinischen Symptome des MPM sind meist uncharakteristisch und es vergehen häufig mehrere Monate zwischen dem Auftreten erster klinischer Symptome und der schlussendlichen Diagnose (9, 11). Typische Symptome des MPM sind Thoraxschmerzen, Dyspnoe sowie Reizhusten. Die Thoraxschmerzen werden von den Patient:innen als diffus beschrieben, manchmal in die Schulter, den Arm oder den Bauchraum ausstrahlend. Die Ursache für neuropathische Schmerzen kann das Einwachsen des Tumors in den Plexus brachialis, die Nervi intercostales oder die paravertebralen Strukturen sein (18). Die Dyspnoe ist zu Beginn oft durch einen Pleuraerguss und im weiteren Verlauf durch eine ausgedehnte Restriktion bei Pleuraverschwartung und Tumormassen im Brustkorb bedingt. Allgemein zählt ein Pleuraerguss zu den ersten klinischen Zeichen eines MPM (18). Weitere unspezifische Symptome umfassen Müdigkeit, Gewichtsverlust und seltener Angstzustände und Niedergeschlagenheit (19).

Diagnose des MPM

Die Diagnose eines Pleuramesothelioms kann anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und mit radiologischen Verfahren nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. Daher soll bei Verdacht auf ein Pleuramesotheliom eine histologische Abklärung zur eindeutigen Diagnosestellung vorgenommen werden. Besteht der Verdacht auf ein Pleuramesotheliom, so soll gemäß der DGHO neben der klinischen Anamnese auch eine Berufsanamnese der Patient:innen sowie der Ehepartner erfolgen, um eine mögliche Asbestexposition zu erfassen (9). Die DGHO empfiehlt bei Auftreten von neuen, unklaren Pleuraergüssen im Rahmen der ätiologischen Abklärung das Vorliegen eines Pleuramesothelioms in Betracht zu ziehen.

Bei der apparativen Untersuchung der Patient:innen soll eine Sonographie der Pleura, ein Röntgen-Thorax und eine Computertomographie (CT) des Thorax mit Kontrastmittel erfolgen. Besteht ein Pleuraerguss mit gleichzeitigem Verdacht auf das Vorliegen eines Pleuramesothelioms, so soll eine Abklärung mittels videoassistierter Thorakoskopie (VATS) mit Pleurabiopsie erfolgen, da dies eine histologisch fundierte Diagnose ermöglicht. Eine VATS soll gemäß DGHO auch ohne das Vorliegen eines Pleuraergusses erfolgen, sofern ein

klinisch und/oder radiologisch begründeter Verdacht auf das mögliche Vorliegen eines Pleuramesothelioms besteht. Um die Diagnose eines Pleuramesothelioms histologisch zu sichern, sollen nach Möglichkeit Biopsien an verschiedenen Stellen erfolgen. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von einem Adenokarzinom der Lunge sollen entsprechende immunhistochemische Marker bestimmt werden. Pleuramesotheliome sollen entsprechend der aktuellen Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO)-Kriterien klassifiziert werden. Dabei sollen Untersuchungen bezüglich des Subtyps und der Gewebearchitektur des Tumors berücksichtigt werden. Bei epitheloiden Subtypen sollte zusätzlich eine Einstufung des Grades erfolgen (15). Ist die Diagnose eines Pleuramesothelioms histologisch gesichert, erfolgt in einer interdisziplinären Tumorkonferenz die Indikationsstellung hinsichtlich weiterer diagnostischer Maßnahmen. Bei Patient:innen, die für einen kurativ intendierten chirurgischen Eingriff infrage kommen, sollte ein invasives Lymphknotenstaging mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) erfolgen oder falls erforderlich eine Mediastinoskopie (9). Das Vorgehen zur Diagnostik eines Pleuramesothelioms ist in Abbildung 1 dargestellt.

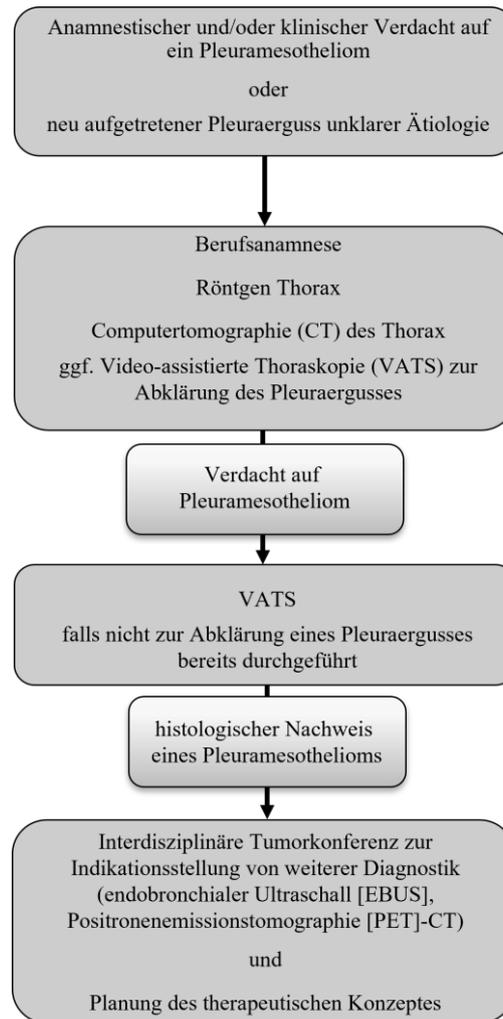


Abbildung 1: Diagnostik bei Verdacht auf ein Pleuramesotheliom

CT: Computertomographie; EBUS: Endobronchialer Ultraschall; PET: Positronenemissionstomographie;

VATS: Videoassistierte Thorakoskopie

Modifiziert nach (9)

Stadieneinteilung des MPM

Eine Stadieneinteilung vor Behandlungsbeginn ist wichtig, um das Behandlungskonzept der Patient:innen festzulegen (15). Nachfolgend werden in Tabelle 3-1 die Einteilung nach Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM) und in Tabelle 3-2 die Stadieneinteilung gemäß der International Association for the Study of Lung Cancer/International Mesothelioma Interest Group (IASLC/IMIG) nach Union for International Cancer Control, 8. Auflage (UICC 8) dargestellt. Folgende Faktoren werden dabei berücksichtigt:

- Ausdehnung des Primärtumors (T)
- Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N)

- Vorliegen von Fernmetastasen (M)

Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM-Einteilung nach IASLC

TNM-Klassifikation des MPM	
T (Primärtumor)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor auf die ipsilaterale parietale ± viszerale ± mediastinale ± diaphragmatische Pleura begrenzt
T2	Tumor infiltriert eine ipsilaterale Pleurafläche (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Zwerchfellmuskulatur - Lungenparenchym per continuitatem von der viszeralen Pleura
T3	Der Tumor ist lokal fortgeschritten, aber prinzipiell resezierbar Tumor infiltriert alle ipsilateralen Pleuraflächen (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Infiltration der Fascia endothoracica - Ausdehnung in das mediastinale Fett - isolierter, komplett resektabler Anteil des Tumors wächst in das Weichgewebe der Thoraxwand - Einbeziehung des Perikards (nicht-transmural)
T4	Der Tumor ist lokal fortgeschritten, aber technisch nicht resezierbar Tumor infiltriert alle ipsilateralen Pleuraflächen (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Diffuse Ausdehnung oder multifokale Tumormassen in der Thoraxwand ± Zerstörung von angrenzenden Rippen - Direkte transdiaphragmale Ausdehnung des Tumors zum Peritoneum - Direkte Ausdehnung zur kontralateralen Pleura - Direkte Ausdehnung auf mediastinale Organe - Direkte Ausdehnung in den Spinalkanal - Direkte Ausdehnung durch die innere Oberfläche des Perikards ± Perikarderguss; oder direkte Ausdehnung zum Myokard
N (Lymphknoten)	
Nx	Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Lymphknotenmetastasen ipsilateral bronchopulmonal, hilär oder mediastinal (inklusive Lymphknoten im Bereich der Mammaria interna, peridiaphragmatisch, perikardiales Fettgewebe oder der interkostalen Lymphknoten)
N2	Lymphknotenmetastasen kontralateral bronchopulmonal, hilär oder mediastinal oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (ipsi- oder kontralateral)

TNM-Klassifikation des MPM	
M (Fernmetastasen)	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer; TNM: T: Tumor; N: Nodes (Lymphknoten); M: Metastasen Quelle: (9)	

Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien nach IASLC/UICC 8 beim Pleuramesotheliom

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	T0	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2-3	N0	M0
II	T1-2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T4 Jedes T	N1 N2	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer, TNM: T: Tumor; N: Nodes (Lymphknoten); M: Metastasen; UICC 8: Union for International Cancer Control, 8. Auflage Quelle: (9)			

Histologische Klassifikation des MPM

Allgemein können drei histologische Subtypen des MPM unterschieden werden: epitheloid, sarkomatoid und biphasisch (9, 15). Der Anteil des epitheloiden Subtyps wird mit 50-60 % beziffert (9, 20), der Anteil des sarkomatoiden Subtyps mit 10-20 % (20); der biphasische Subtyp kommt bei 20-30 % (20) der Patient:innen mit MPM vor. Der sarkomatoide und biphasische Subtyp werden auch zusammenfassend als *nicht-epitheloider* Subtyp bezeichnet (9). Wie im Abschnitt „Häufigkeit/Prognose des MPM“ beschrieben, ist der epitheloide Subtyp mit der besten Prognose assoziiert und ist häufig operabel (10, 11, 21). Der biphasische Subtyp ist eine Mischform aus dem epitheloiden und dem sarkomatoiden Subtyp, der beide Subtypen zu jeweils mindestens 10 % enthält. Die Prognose fällt für den biphasischen Subtyp besser aus, je größer der Anteil des epitheloiden Subtyps ist (21).

Zur Diagnosestellung und Differenzierung von Mesotheliomen empfiehlt die European Society for Medical Oncology (ESMO) das Hinzuziehen von immunohistochemischen Assays. Für den epitheloiden Subtyp kann die Diagnose anhand einer Kombination zweier mesotheliom-assoziiertes Marker (z. B. Calretinin, Wilms-Tumor-Protein 1 (WT-1), Cytokeratin 5/6, D-240) und zweier (Adeno-) Karzinom-assoziiertes Marker (z.B. CEA, Ber-EP4, TTF1), ggf.

unterstützt durch weitere Marker, vorgenommen werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines sarkomatoiden Subtyps soll Cytokeratin getestet werden (9, 15).

Aktuelle Studien zeigten, dass beim Mesotheliom häufig ein Verlust von BAP1 (häufiger beim epitheloiden Subtyp) und/oder ein Verlust von CDKN2A (häufiger beim sarkomatoiden Subtyp) vorliegt, was zur Differentialdiagnose gegenüber anderen Tumoren bzw. von Subtypen genutzt werden kann. Die ESMO weist jedoch darauf hin, dass molekulare Tests nicht isoliert von anderen Befunden verwendet werden sollten, da das Gebiet noch nicht vollständig erforscht ist (15).

Zielpopulation

Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab sind erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie.

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.

Therapie des MPM

Das MPM ist eine Tumorerkrankung mit äußerst ungünstiger Prognose. Die Therapie beim MPM richtet sich nach dem Stadium und dem histologischen Subtyp des Tumors. Auch der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten der Patient:innen sind bei der Festlegung des Therapiekonzeptes zu berücksichtigen (9). Grundsätzlich kommen im nicht resezierbaren Stadium für die Erstlinientherapie eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Cisplatin in Kombination mit Bevacizumab und Pemetrexed oder eine Immuntherapie bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab infrage (vgl. Abschnitt 3.1) (9, 15).

Wie eingangs beschrieben, richtet sich die Therapie beim MPM u. a. nach dem histologischen Subtyp des Tumors. Bei Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, empfiehlt die DGHO in der Erstlinie eine Therapie bestehend aus den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab. Diese beiden Inhibitoren zeigten in der Studie CheckMate 743 gegenüber einer Chemotherapie mit Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed beim nicht-epitheloiden Subtyp eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (9, 22). Allerdings sollten Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen Nivolumab und Ipilimumab eine Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed erhalten, falls diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Bei

Kontraindikationen gegen Cisplatin kann auch Carboplatin als Kombinationspartner für Pemetrexed verabreicht werden (9). Gemäß Leitlinienempfehlungen ist Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin, da mit der Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed in größeren Phase-II-Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten (23-27).

Bei der Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab können jedoch die bereits von der Anwendung des CheckMate 9LA Regimes (Nivolumab + Ipilimumab + Platindoublette gefolgt von Nivolumab + Ipilimumab-Erhaltung in der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms) bekannten Nebenwirkungen einer doppelten Checkpoint-Blockade auftreten, wie beispielsweise eine erhöhte immunassoziierte Toxizität im Vergleich zur Therapie mit nur einem Checkpoint-Inhibitor. Wie in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom beschrieben, können insbesondere vermehrt endokrinologische (vornehmlich Schilddrüse) und gastrointestinale (Kolitis, Hepatitis) Nebenwirkungen auftreten (28, 29), welche oft zum Abbruch von Behandlungen führen (22, 29, 30). Zudem besteht für diese Patient:innen ebenfalls eine höhere Belastung durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie ein höherer Betreuungsbedarf durch deren Management. Daher ist davon auszugehen, dass die doppelte Checkpoint-Blockade auch beim MPM mit nicht-epitheloider Tumorhistologie nicht für alle Patient:innen als Therapieoption infrage kommt.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine als gut verträglich geltende Immunchemotherapie als Therapieoption für Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM zur Verfügung. Bezugnehmend auf die KEYNOTE 483 konnte in der Phase III Studie für diese Patientenpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,57 [0,36; 0,89]) gezeigt werden (31). Zudem steht das beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen aus vorhergehenden Studien und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (31). Des Weiteren wird in der aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie (Version 2.2025) ersichtlich, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei Patient:innen mit nicht-epitheloider Tumorhistologie eine bevorzugte Therapieoption darstellt (32).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Auswahl an möglichen Therapieoptionen zur Behandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM begrenzt ist. Eine Behandlung mit den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab oder, bei vorhandenen Kontraindikation gegen Nivolumab und Ipilimumab, eine Kombinationstherapie aus Platin-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin (oder Carboplatin bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber Cisplatin) und Pemetrexed stellen die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien bei der Behandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM in der Erstlinie dar (9).

Durch die unspezifische Symptomatik wird ein MPM meist erst spät diagnostiziert, sodass bei vielen Patient:innen zu diesem Zeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit diffusem Wachstum des Tumors vorliegt und eine chirurgische, kurativ intendierte Behandlung der Patient:innen in der Regel nicht mehr möglich ist (27). Auch nach der Erweiterung des Behandlungsspektrums des MPM um die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (unabhängig von der Histologie) in der Erstlinientherapie besteht für Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zielgerichtete und immuntherapeutische Ansätze weiter zu erforschen und den betroffenen Patient:innen eine weitere Therapieoption anzubieten. Bedingt durch die ungünstige Prognose, insbesondere beim nicht-epitheloiden Subtyp (10, 11), ist das primäre Ziel einer Therapie ein verlängertes Überleben mit akzeptablem Sicherheitsprofil.

Der ImmunCheckpointInhibitor Pembrolizumab ist ein vielversprechender, immunonkologischer Ansatz für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM. In der Phase II/III-Studie KEYNOTE 483 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Platin-Chemotherapie und Pemetrexed untersucht (vgl. Modul 4). Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zeigt sich in der Metaanalyse der Phase II/III für den Endpunkt Mortalität des nicht-epitheloiden MPM eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Platin-Chemotherapie und Pemetrexed und somit eine Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,83], $p = 0,005$). Diese Ergebnisse sind hervorzuheben, da Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp eine besonders ungünstige Prognose und damit eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens reduzierte Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie in der Phase III¹ signifikant die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression oder Tod gegenüber Platin-Chemotherapie und Pemetrexed um 53,0 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,77], $p = 0,003$). Ebenso zeigte sich in der Phase III eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Meta-Analyse der Phase II/III für den Endpunkt Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht neben der zugelassenen reinen Immuntherapie (Nivolumab + Ipilimumab) nun erstmals eine wirksame und gut verträgliche Immunchemotherapie für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Diese innovative Behandlungsoption verlängert das Gesamtüberleben gegenüber einer Standardtherapie aus

¹ Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen lediglich Daten aus der Phase III der Studie KEYNOTE 483 vor, weshalb für diese Endpunkte ausschließlich die Phase III-Kohorte zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird (vgl. Modul 4).

Cisplatin (bzw. Carboplatin) und Pemetrexed und führt zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wie der G-BA beschrieben hat, erfolgt beim MPM eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (33) (vgl. Abschnitt 3.1.1). Demnach liegt hier für die Ärzt:innen eine individuelle Entscheidungsfreiheit bezüglich der Therapiewahl vor, sodass durch die Zulassung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet ein klarer Nutzen im Sinne der Therapiefreiheit der Ärzt:innen gegeben ist. Des Weiteren zeigt die Immunchemotherapie mit Pembrolizumab ein gut verträgliches Sicherheitsprofil, welches konsistent zu bisherigen Studienergebnissen ist. Insbesondere Patient:innen mit einer Unverträglichkeit gegenüber einer doppelten Checkpoint-Blockade, die – wie in „Therapie des MPM

“ beschrieben – mit einer erhöhten immunbedingten Toxizität assoziiert sein kann, profitieren von einer Erweiterung des Behandlungsspektrums durch Pembrolizumab. Somit leistet Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM bei Erwachsenen in der Erstlinie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der Zielpopulation im vorliegenden Dossier handelt es sich um Erwachsene mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie (34).

Für Deutschland liegen derzeit keine bundesweiten epidemiologische Daten zum MPM (ICD-10-Code C45.0) vor. Die Darstellung der epidemiologischen Daten hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz erfolgt in Abschnitt 3.2.3 zunächst anhand des malignen Mesothelioms (ICD-10-Code C45). Da etwa 90 % aller malignen Mesotheliome die Pleura betreffen (3), erscheinen die Daten hinreichend repräsentativ für das MPM. In Abschnitt 3.2.4 erfolgt die Ermittlung der Anzahl der Patient:innen, bei denen ein nicht resezierbares nicht-epitheloides MPM vorliegt.

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen fasst Tabelle 3-3 zusammen. Die darin dargestellten Daten basieren auf der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (für das Jahr 2019) (35) sowie auf der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 (für das Jahr 2020). Für das mittlere

Erkrankungsalter (Median) sowie die absoluten und relativen Überlebensraten wird ebenfalls die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 herangezogen (5).

Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) für Deutschland

Maßzahl	2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	330	1270	290	1.190
Rohe Erkrankungsrate ^a	0,8	3,1	0,7	2,9
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	0,4	1,6	0,3	1,5
Medianes Erkrankungsalter	76	77	76	77
Sterbefälle	274	1.156	263	1.054
Rohe Sterberate ^a	0,7	2,8	0,6	2,6
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, b}	0,3	1,5	0,3	1,3
5-Jahres-Prävalenz	523	1.555	-	-
Rohe Prävalenzrate ^a	1,2	3,8	-	-
	5 Jahre		10 Jahre	
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^c	12	7	8	3
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^c	14	8	10	5
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) c: In Prozent ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) Quellen: (5, 35)				

Das maligne Mesotheliom ist eine seltene Tumorerkrankung, die überwiegend bei Männern im höheren Lebensalter auftritt. Der prozentuale Anteil bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen liegt bei 0,1 % für Frauen bzw. bei 0,5 % für Männer (5).

Für das Jahr 2019 lag die Inzidenz des malignen Mesothelioms für Frauen bei 301 und für Männer bei 1.200. Männer erkranken damit deutlich häufiger als Frauen. Insgesamt ergibt sich daraus eine Anzahl von 1.501 Neuerkrankungen (35). Für das Jahr 2020 liegen die vom RKI in der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ genannten Neuerkrankungen für Frauen bei 290 und für Männer bei 1.190 Fällen, was insgesamt 1.480 Neuerkrankungen entspricht (5).

Das mediane Erkrankungsalter des malignen Mesothelioms lag sowohl im Jahr 2019 als auch im Jahr 2020 bei 77 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen (5). Die Erkrankungshäufigkeit des malignen Mesothelioms nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich

zu; ab einem Alter von 85 Jahren ist eine leichte Abnahme zu sehen. Frauen und Männer unter 60 Jahren erkranken selten an einem malignen Mesotheliom (siehe Abbildung 2).

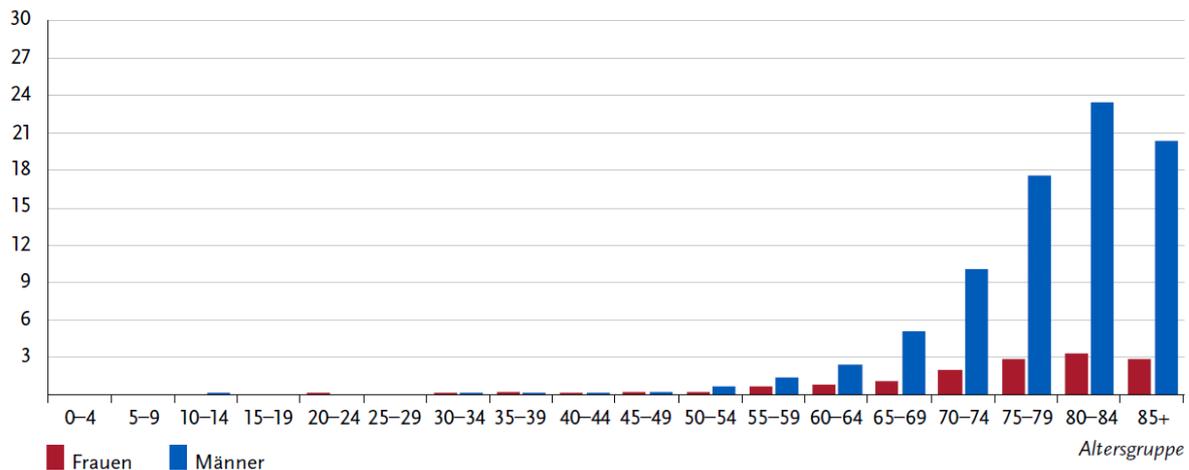


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland für die Jahre 2019-2020

ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)

Quelle: (5)

Die Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland gehen seit den letzten 10 Jahren kontinuierlich zurück (siehe Abbildung 3) und auch die absoluten Zahlen sind leicht rückläufig (5). Bei den Erkrankungsraten zeigen sich regionale Unterschiede. Vergleichsweise hohe Erkrankungsraten liegen beispielsweise im Nordwesten Deutschlands an (ehemaligen) Standorten für den Schiffsbau vor (Bremen und angrenzende Regionen) und zum Teil auch an Standorten der Stahlindustrie (Ruhrgebiet). Vereinzelt sind auch Regionen um ehemalige Produktionsstätten von Asbestprodukten betroffen (5).

Das maligne Mesotheliom gehört zu den Tumorerkrankungen mit ungünstiger Prognose, mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 14 % bei Frauen bzw. 8 % bei Männern. Dementsprechend liegt die Zahl der jährlichen Sterbefälle nur geringfügig unter der der Neuerkrankungen (siehe Abbildung 3) (5).

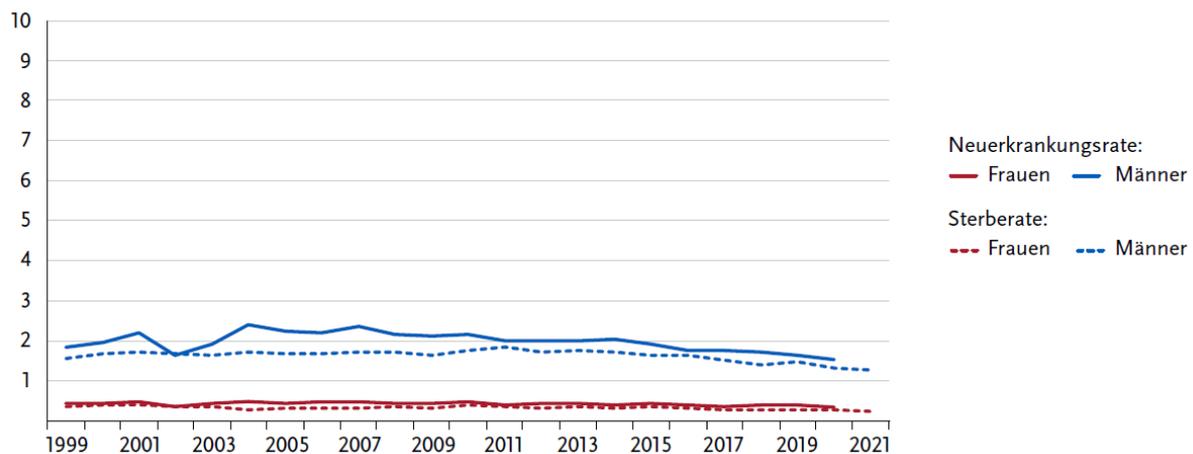


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (je 100.000 Einwohner) für das maligne Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021

ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)

Quelle: (5)

Die 5-Jahres-Prävalenz für das maligne Mesotheliom in Deutschland liegt laut Datenbankabfrage beim ZfKD bei 523 für Frauen und bei 1.555 für Männer, was insgesamt 2.078 Patient:innen entspricht (siehe Tabelle 3-3) (35).

Die häufigste Lokalisation des malignen Mesothelioms ist die Pleura mit etwa 90 % (3). Das MPM wird überwiegend durch das Einatmen von Asbestfasern verursacht (9). Aufgrund des Verbotes der Herstellung und Verarbeitung von Asbest in Deutschland seit 1993 sind die Zahlen für das MPM in Deutschland in den letzten Jahren langsam rückläufig (siehe Abbildung 4) (9, 36). Die zeitliche Verzögerung zwischen dem Rückgang an Neuerkrankungen und dem Verbot von Asbest im Jahr 1993 ist durch eine lange Latenzzeit von 30-50 Jahren zwischen Asbestexposition und Krankheitsmanifestation zu erklären.

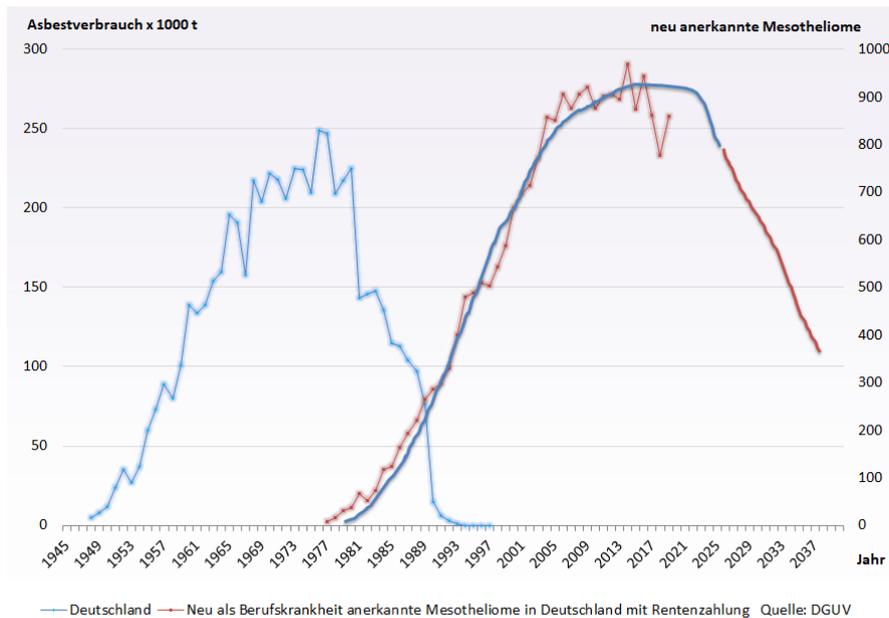


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Asbestverbrauch und dem Auftreten von Mesotheliomerkrankungen in Deutschland

DGUV: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung

Quelle: (36)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie	62-117	54-103
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Maligne Pleuramesotheliome sind überwiegend auf eine (berufsbedingte) Asbestexposition zurückzuführen (9). Bei der vorliegenden Indikation kann es sich daher um eine Berufskrankheit handeln, welche in die Zuständigkeit der gesetzlichen Unfallversicherung (GUV) fällt (9). Entsprechend sind die anerkannten Fälle einer Berufskrankheit in der vorliegenden Indikation für die Berechnung der Anzahl der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patient:innen abzuziehen (siehe Abbildung 5). Die Berechnung erfolgt daher basierend auf den epidemiologischen Daten des ZfKD für Deutschland (Schritt A.1 bis A.5) sowie Veröffentlichungen der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) (Schritt B.1 bis B.5). Vor der Berechnung des GKV-Anteils in der Zielpopulation wird die Anzahl der Patient:innen mit einer anerkannten Berufskrankheit von der gesamten Zielpopulation abgezogen (Schritt A.5 minus Schritt B.5).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom ZfKD öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten, Daten aus der Sekundärliteratur und Veröffentlichungen der DGUV herangezogen.

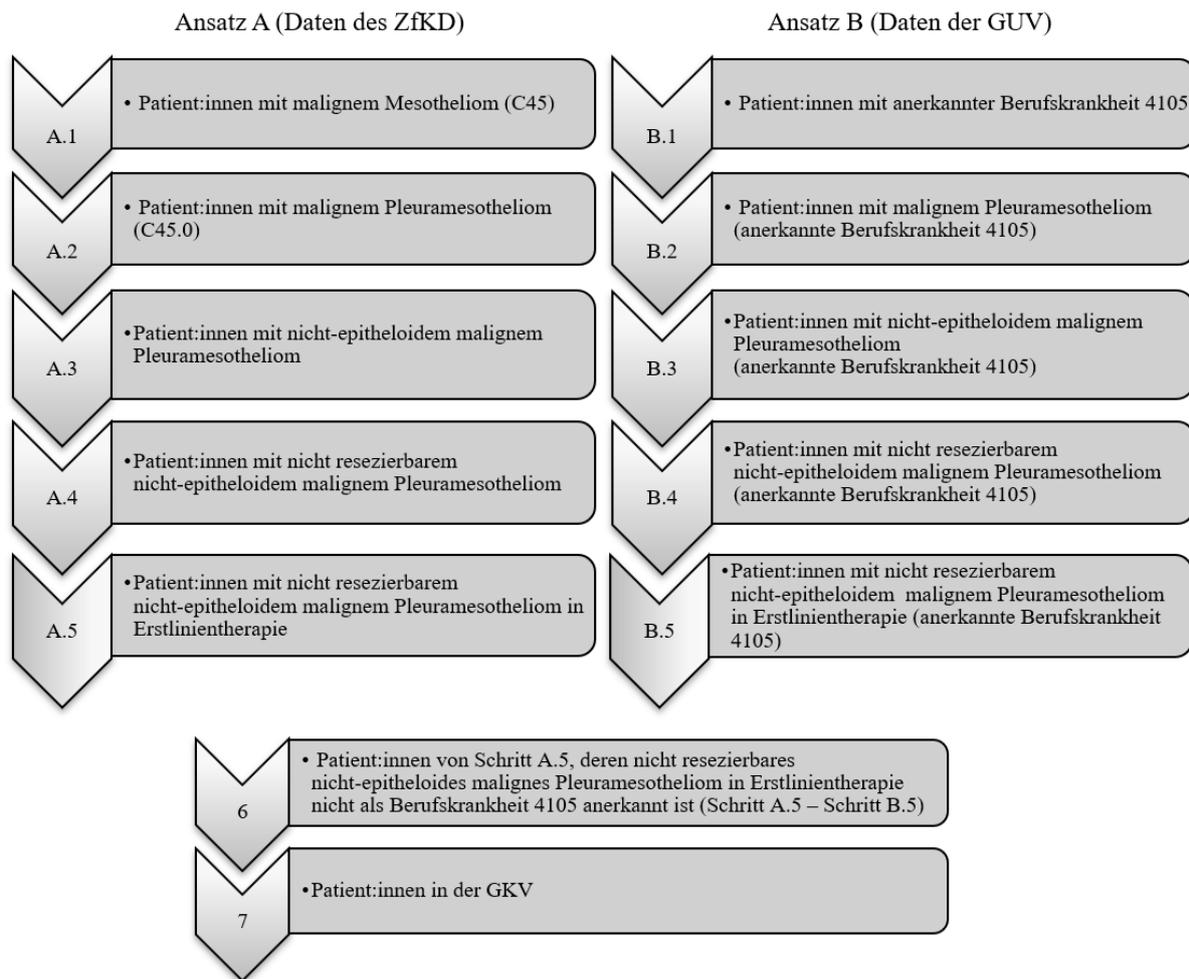


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GUV: Gesetzlichen Unfallversicherung; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Schritt A.1: Patient:innen mit malignem Mesotheliom (C45)

Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wird die für das Jahr 2025 prognostizierte Inzidenz herangezogen. Das Heranziehen der Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde bereits in der Nutzenbewertung zu Nivolumab vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (37) und die Patientenzahlen vom G-BA im Beschluss übernommen (38). Des Weiteren wird das Heranziehen der Inzidenz als geeignet angesehen, da das mediane Überleben beim MPM mit 8-12 Monaten angegeben wird (14). Für resezierbare Patient:innen, welche später aufgrund eines Progresses in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen, wird in Studien ein medianes Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) von 10,1 Monaten berichtet (39). Es wird daher angenommen, dass Patient:innen aus früheren Stadien innerhalb eines Jahres progredieren und daher durch die Inzidenz bereits berücksichtigt sind.

In der Datenbank des ZfKD sind Angaben zum malignen Pleuramesotheliom mit dem ICD-10-Code C45.0 nicht gesondert abrufbar, weshalb im ersten Schritt die Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit dem ICD-10-Code C45 herangezogen wird. Anhand dieser Daten und unter der Annahme eines gleichbleibend abnehmenden Trends werden die rohen Inzidenzraten (2015-2022) mittels linearer Regressionsgleichungen auf das Jahr 2025 für Männer und Frauen getrennt extrapoliert (35, 40):

- Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,03x + 0,92$; $R^2 = 0,85$
- Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,11x + 3,50$; $R^2 = 0,82$

Die durch die Regressionsgleichung erhaltenen Werte für die rohen Inzidenzraten werden mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl (15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Variante 6) verrechnet (40, 41). Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 254 Neuerkrankungen für Frauen und 954 für Männer (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Patient:innen mit malignem Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland

Patient:innen mit malignem Mesotheliom (C45)	Bevölkerungszahl 2025 ^a	Inzidenzrate 2025 ^b	Inzidenz (Fallzahl) 2025 ^b
Frauen	43.043	0,6	254
Männer	41.646	2,3	954

a: Variante 6 (G1-L2-W2): Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6 Jahre/Mädchen 88,2 Jahre, moderater Wanderungssaldo mit Rückgang von 1,3 Mill. In 2022 auf 150.000 in 2033, danach konstant

b: Die Inzidenzraten beruhen auf einer Extrapolation der Inzidenzraten der ZfKD Datenbank der Jahre 2015-2022

c: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung.

ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme); ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quellen: (35, 40, 41)

Schritt A.2: Patient:innen mit MPM (C45.0)

In Schritt A.2 wird der Anteil der Patient:innen mit MPM (C45.0) an Patient:innen mit malignem Mesotheliom ermittelt. Dafür werden die Daten aus der Publikation von Lehnert et al. 2017 herangezogen (3). Lehnert et al. 2017 berichten Daten aus Deutschland von Patient:innen mit malignem Mesotheliom im Diagnosezeitraum von 2009-2013. Die Registeranalyse basiert auf dem Datensatz des ZfKD mit 7.547 neuerkrankten Patient:innen mit malignem Mesotheliom (Männer: 5.989; Frauen: 1.558). Basierend auf den Angaben der Publikation wird für Frauen ein Anteil von 79,9 % für Patient:innen mit MPM berichtet, für Männer ein Anteil von 91,2 % (Tabelle 2 auf Seite 99; (3)). Diese Anteile werden je Geschlecht mit den Angaben aus Schritt A.1 multipliziert und im Anschluss die Summe über beide Geschlechter hinweg gebildet (siehe Tabelle 3-6). Da weitere Berechnungsschritte aufgrund der Datenlage nicht mehr getrennt nach Geschlecht erfolgen können, dient die Summe als Grundlage für die weiteren Schritte.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen mit MPM (ICD-10 C45.0) in Deutschland

	Inzidenz (Fallzahl) C45 2024 ^a	Anteil C45.0 Lehnert et al. 2017	Anzahl C45.0 2025 ^a
Frauen	254	79,9 % (1.244 von 1.558)	203
Männer	954	91,2 % (5.461 von 5.989)	870
Summe (Männer + Frauen)			1.073
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme); MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (3, 40)			

Bezogen auf die in Schritt A.1 ermittelten Patientenzahlen ergibt sich somit eine Anzahl von 1.073 Patient:innen mit MPM für das Jahr 2025.

Schritt A.3: Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM

Der Anteil der Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp des MPM wird anhand der Publikation von Aigner et al. 2021 (20) ermittelt. Diese gibt an, dass der Anteil der Patient:innen mit sarkomatoidem Subtyp 10-20 % und der mit biphasischem Subtyp 20-30 % beträgt (Seite 777; (20)). Der Anteil der Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM ergibt sich aus der Summe der Anteile beider Subtypen und liegt folglich bei 30-50 %.

Unter Berücksichtigung der in Schritt A.2 ermittelten Patientenzahl ergibt sich für 2025 eine Anzahl von 322 - 537 Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM in Deutschland (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl an Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM in Deutschland.

	Anteil aus Aigner et al. 2021 ^a	Anteil Patient:innen aus Schritt A.2	Anzahl Patient:innen für Schritt A.3 ^a
Obergrenze	50 %	1.073	537
Untergrenze	30 %	1.073	322
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (20, 40)			

Schritt A.4: Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM

Der Anteil der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM an Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM wird anhand der Daten einer von Baas et al. 2021 berichteten retrospektiven Registeranalyse aus England ermittelt (42). Die Auswertung basiert auf Daten aller neu diagnostizierten Erwachsenen aus dem CAS Register mit MPM (ICD-10-Code C45.0) im Diagnosezeitraum von 2013-2017. In die Analyse wurden insgesamt 693 Patient:innen mit biphasischem und 883 Patient:innen mit sarkomatoidem Subtyp eingeschlossen, also 1.576 Patient:innen (693 + 883) mit nicht-epitheloidem MPM.

Um jeweils den Anteil der Patient:innen mit nicht resezierbarem MPM zu bestimmen, wird einmal die Anzahl der Patient:innen berücksichtigt, die initial keine Operation erhielten. Aus der Publikation von Baas et al. 2021 geht hervor, dass 10,7% (74 Patient:innen) mit biphasischem und 4,1% (36 Patient:innen) mit sarkomatoidem Subtyp eine Operation erhielten. Folglich erhielten 619 Patient:innen (693 - 74) mit biphasischem Subtyp und 847 Patient:innen (883 - 36) mit sarkomatoidem Subtyp keine Operation. Dies entspricht zusammenaddiert einer Anzahl von 1.466 Patient:innen (619 + 847) mit nicht-epitheloidem MPM ohne initiale Operation (Abbildung 1B auf Seite 188; (42)).

Des Weiteren werden Patient:innen berücksichtigt, die als Initialtherapie reseziert wurden und im weiteren Studienverlauf mindestens eine systemische Anti-Tumortherapie (systemic anticancer therapy, SACT) erhielten. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um progrediente Patient:innen handelt, die in ein nicht resezierbares Stadium fortgeschritten sind. Von den 74 (biphasisch) und den 36 (sarkomatoid) initial resezierten Patient:innen erhielten jeweils 56,6 % eine SACT im weiteren Studienverlauf (Seite 187; (42)). Dies entspricht 42 Patient:innen mit biphasischem Subtyp und 20 Patient:innen mit sarkomatoidem Subtyp. Diese Patient:innen werden zu den Patient:innen ohne initiale Operation hinzuaddiert. Dies ergibt 661 Patient:innen (619 + 42) mit biphasischem Subtyp und 867 Patient:innen (849 + 20) mit sarkomatoidem Subtyp. Zusammenaddiert liegt bei 1.528 Patient:innen (661 + 867) ein nicht resezierbares nicht-epitheloides MPM vor.

Um nun den prozentualen Anteil an Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM zu erhalten, wird die oben ermittelte Anzahl von 1.528 Patient:innen auf die Gesamtzahl der Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM angewendet und ein Anteilswert von 97,0 % ermittelt. Das Ergebnis wird mit Schritt A.3 multipliziert. Siehe diesbezüglich auch Tabelle 3-8.

Bei der Bestimmung des Anteils an Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM gemäß Baas et al. (2021) ist zu beachten, dass eine Unsicherheit bei der Ermittlung der Patient:innen besteht, die eine Operation erhalten haben und im weiteren Verlauf der Studie mindestens eine SACT erhalten. In der Publikation wird der Anteil von 56,6 % an Patient:innen angegeben, die nach einer Operation im Verlauf mindestens eine weitere SACT erhalten, basierend auf allen in der Studie eingeschlossenen Patient:innen. Es bleibt jedoch unklar, ob dieser Anteilswert auf die einzelnen Subtypen übertragbar ist.

Als weitere Quelle wird eine Publikation von Ried et al. 2013 herangezogen, da diese Quelle Zahlen aus Deutschland berichtet (43). Es handelt sich dabei um eine retrospektiven Analyse von insgesamt 118 Patient:innen mit MPM des Tumorzentrums Regensburg für den Beobachtungszeitraum 1998-2011, von denen insgesamt 21 Patient:innen einen nicht-epitheloiden Subtyp aufwiesen (18 biphasisch und 3 sarkomatoid) (Tabelle 1 auf Seite 988; (43)). Die Auswertung zeigt, dass bei 87 Patient:innen ein operatives Verfahren zur Anwendung kam. Allerdings wurde lediglich bei 17 Patient:innen ein kurativer Therapieansatz verfolgt (Tabelle 3 auf Seite 988; (43)). Entsprechend wurde bei den verbleibenden operativen Eingriffen lediglich ein palliativer Ansatz verfolgt (alleinige Histologiegewinnung durch eine VATS, thorakoskopische Talkumpleurodese oder Tumorbulking durch partielle

Pleurektomie) und diese Patient:innen werden daher als nicht resezierbar angesehen. Zur Ermittlung des Anteils der nicht resezierbaren Patient:innen wurden von der Gesamtzahl der Patient:innen diejenigen abgezogen, bei denen eine kurative Operation durchgeführt wurde und anschließend durch die Gesamtzahl der Patient:innen geteilt. Daraus ergibt sich ein Anteilswert von 85,6 % (siehe Tabelle 3-8). Eine Berücksichtigung von progredienten Patient:innen kann anhand der Quelle Ried et al. 2013 nicht erfolgen, da bezüglich der weiteren Behandlung von kurativ operierten Patient:innen keine Angaben vorliegen. Der ermittelte Anteilswert aus der Publikation von Ried et al. 2013 stellt somit eine Unterschätzung dar. Auch liegen keine Angaben zum Anteil der Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp an Patient:innen, bei denen ein kurativer Therapieansatz verfolgt wurde, vor. Somit ist aufgrund der teils fehlenden Angaben zum Subtyp, des länger zurückliegenden Beobachtungszeitraums der Auswertung, der geringen Patientenzahlen sowie der monozentrischen Erhebung der ermittelte Anteilswert mit gewissen Unsicherheiten behaftet.

Basierend auf diesen beiden Quellen wird eine Ober- und Untergrenze für die weitere Berechnung der Patientenzahlen gebildet. Es ergibt sich eine Spanne von 276-521 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Deutschland

	Anteil	Anzahl Patient:innen aus Schritt A.3 ^a	Anzahl Patient:innen für Schritt A.4 ^a
Baas et al. 2021	97,0 % ^a	537	521
Ried et al. 2013	85,6 % ^a	322	276
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (40, 42, 43)			

Schritt A.5: Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie

Zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie wurde ebenfalls die Registeranalyse von Baas et al. 2021 herangezogen (42). Zusätzlich zu den Angaben zur Initialtherapie werden in der Publikation von Baas et al. 2021 auch Daten zur Erstlinientherapie berichtet. Die Erstlinientherapie ist dabei definiert als die erste systemische Therapie bei nicht resezierbaren Patient:innen oder die erste nachfolgende systemische Therapie bei bereits resezierten Patient:innen. Insgesamt erhielten 39,8 % (276 Patient:innen) mit biphasischem Subtyp (39,8 % x 693) und 30,7 % (271 Patient:innen) mit sarkomatoidem Subtyp (30,7 % x 883) eine Erstlinientherapie ohne vorherige Operation (Abbildung 1B auf Seite 188; (42)). Dazu werden die 42 Patient:innen (biphasischer Subtyp) bzw. 20 Patient:innen (sarkomatoider Subtyp) addiert, die in Initialtherapie reseziert wurden und eine SACT im weiteren Studienverlauf erhielten (entspricht progredienten Patient:innen). Somit ergeben sich insgesamt 609 Patientinnen (276 + 42 + 271 +20) mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie.

Um nun den prozentualen Anteil an Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie zu erhalten, wird diese Anzahl durch die in Schritt A.4 ermittelte Anzahl von 1.528 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM geteilt. Es ergibt sich ein Anteil von 39,9 % für Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie. Dieser Anteil wird mit den Patientenzahlen aus Schritt A.4 multipliziert. Es ergibt sich eine Spanne von 110-208 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie. Siehe diesbezüglich auch Tabelle 3-9.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie in Deutschland

	Anteil	Anzahl Patient:innen aus Schritt A.4 ^a	Anzahl Patient:innen für Schritt A.5 ^a
Baas et al. 2021	39,9 % ^a	276-521	110-208
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (40, 42)			

Schritt B.1: Patient:innen mit anerkannter Berufskrankheit 4105

Die Berufskrankheitsnummer (BK) 4105 fasst die durch Asbest verursachten Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells, des Perikards oder der Tunica Vaginalis Testis zusammen und umfasst zusätzlich gutartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes der Pleura, des Peritoneums und sonstiger Lokalisationen (44). Für die weiteren Berechnungen werden nur die anerkannten Fälle berücksichtigt. Anerkannte Fälle wurden mit Verdacht auf BK 4105 angezeigt und in einem Feststellungsverfahren wurde bestätigt, dass diese Berufskrankheit tatsächlich vorliegt (45).

Für die Berechnung der Patientenzahlen wurden die Daten des jährlich erscheinenden Berichts „DGUV-Statistiken für die Praxis“ für die Jahre 2012-2023 herangezogen (45-56). In den Berichten werden die Zahlen für durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards der BK 4105 präsentiert. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die berichteten Zahlen demnach explizit auf diese drei malignen Entitäten beziehen. Anhand dieser Daten wurde eine Grafik erstellt, die den zeitlichen Verlauf der anerkannten Fälle für BK 4105 abbildet (siehe Abbildung 6) (Seitenangaben siehe (40)).

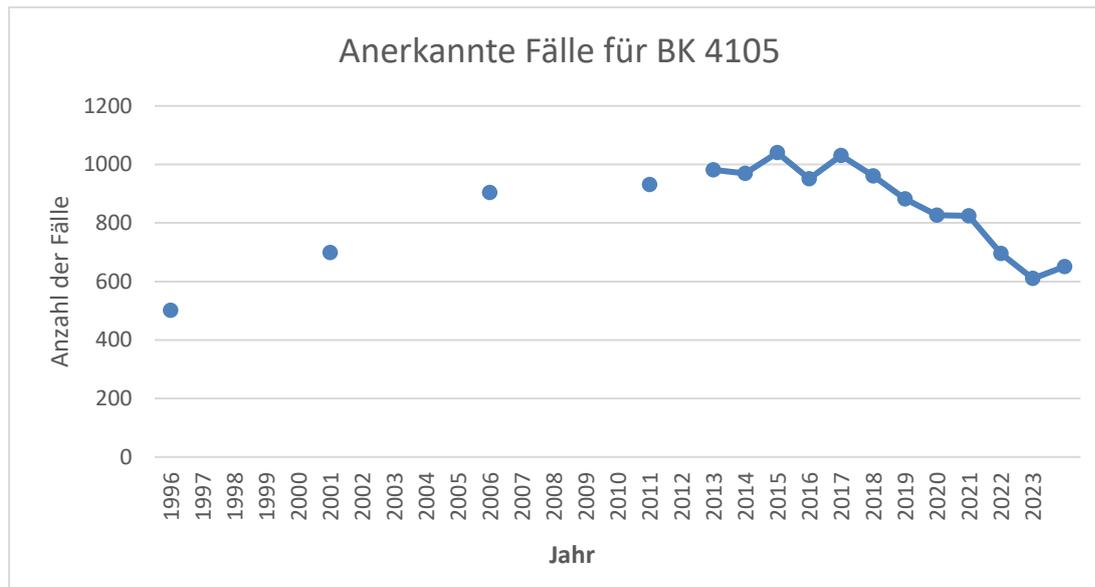


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der anerkannten Fälle für BK 4105

BK: Berufskrankheitsnummer

Quelle: (40, 45-56)

Aus dieser Grafik ist ersichtlich, dass die Spitze der durch Asbest verursachten und berufsbedingten Erkrankungen für BK 4105 überschritten ist und die Fallzahlen seit 2016 im Trend rückläufig sind. Für die weitere Berechnung wird daher eine Regressionsgerade für die Jahre 2016-2023 erstellt und damit die Fallzahlen für die Folgejahre extrapoliert.

Fallzahlen BK 4105: $y = - 59,24x + 1076,82$; $R^2 = 0,95$

Für das Jahr 2025 ergibt sich aus der Regressionsgleichung eine Anzahl von 484 anerkannten Fällen für BK 4105.

Schritt B.2: Patient:innen mit MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

Da die BK 4105 neben MPM auch andere Entitäten enthält, wird in Schritt B.2 der Anteil der Patient:innen mit MPM ermittelt. Dafür wird eine weitere Publikation der DGUV herangezogen (57). In der Publikation werden die beruflich verursachten Krebserkrankungen, die in den Jahren 1978-2010 von den gewerblichen Berufsgenossenschaften als Berufskrankheit anerkannt wurden, dargestellt. Einer Auswertung zur BK 4105 ist zu entnehmen, dass von insgesamt 15.192 anerkannten Krebserkrankungen 14.693 Fälle (96,7 %) die Diagnose Pleuramesotheliom aufweisen (Seite 58; (57)).

Der Anteilswert von 96,7 % wird mit dem Ergebnis aus Schritt B.1 multipliziert. Daraus ergeben sich 468 Patient:innen mit MPM als anerkannte Berufskrankheit (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Patient:innen mit MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

	Anteil ^a	Anzahl Patient:innen mit anerkannter BK 4105 ^a	Anzahl Patient:innen mit MPM (anerkannter BK 4105) ^a
DGUV	96,7 % (14.693 von 15.192)	484	468
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. BK: Berufskrankheitsnummer; DGUV: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung; MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (40, 57)			

Schritt B.3: Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

Für Patient:innen mit MPM als anerkannte Berufskrankheit liegen keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM vor. Es wird daher dem Vorgehen aus Schritt A.3 gefolgt. Es wird angenommen, dass sich die Patient:innen der Ansätze A und B diesbezüglich nicht unterscheiden. Es ergibt sich eine Spanne von 140-234 Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM als anerkannte BK 4105 (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

	Anteil aus Aigner et al. 2021	Anzahl Patient:innen aus Schritt B.2 ^a	Anzahl Patient:innen für Schritt B.3 ^a
Obergrenze	50 % ^a	468	234
Untergrenze	30 % ^a	468	140
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (20, 40)			

Schritt B.4: Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

Für Patient:innen mit MPM als anerkannte Berufskrankheit liegen keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Patient:innen mit Nichtresezierbarkeit des Tumors vor. Es wird daher dem Vorgehen aus Schritt A.4 gefolgt. Es wird angenommen, dass sich die Patient:innen der Ansätze A und B diesbezüglich nicht unterscheiden. Es ergibt sich eine Spanne von 120-227 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM als anerkannte BK 4105 (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)

	Anteil us Aigner et al. 2021	Anzahl Patient:innen aus Schritt B.3 ^a	Anzahl Patient:innen für Schritt B.4 ^a
Baas et al.2021	97,0 % ^a	234	227
Ries et al. 2013	85,6 % ^a	140	120

a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung.
MPM: Malignes Pleuramesotheliom
Quellen: (40, 42, 43)

Schritt B.5: Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte Berufskrankheit 4105)

Für Patient:innen mit MPM als anerkannte Berufskrankheit liegen keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Erstlinientherapie vor. Es wird daher dem Vorgehen aus Schritt A.5 gefolgt. Es wird angenommen, dass sich die Patient:innen der Ansätze A und B diesbezüglich nicht unterscheiden. Es ergibt sich eine Spanne von 48-91 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie als anerkannte BK 4105 (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte Berufskrankheit 4105)

	Anteil	Anzahl Patient:innen aus Schritt B.4 ^a	Anzahl Patient:innen für Schritt B.5 ^a
Baas et al. 2021	39,9 % ^a	120-227	48-91

a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung.
MPM: Malignes Pleuramesotheliom
Quellen: (40, 42)

Schritt 6: Patient:innen, deren nicht resezierbares nicht-epitheloides MPM in Erstlinientherapie nicht als Berufskrankheit 4105 anerkannt ist

In diesem Schritt werden die beiden Populationen der Ansätze A und B verknüpft. Dafür werden die Patientenzahlen aus Schritt B.5 von den Patientenzahlen aus Schritt A.5 abgezogen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 62-117 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie, deren Erkrankung nicht als Berufskrankheit anerkannt ist (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie, deren Erkrankung nicht berufsbedingt ist

Anzahl Patient:innen aus Schritt A.5 ^a	Anzahl Patient:innen aus Schritt B.5 ^a	Anzahl Patient:innen aus Schritt A.5 abzüglich der Patient:innen aus Schritt B.5
110-208	48-91	62-117
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. MPM: Malignes Pleuramesotheliom Quellen: (40)		

Schritt 7: Patient:innen in der GKV

Im Jahr 2023 waren 74.256.932 Personen gesetzlich krankenversichert (58). Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.669.326 Personen (59) im Jahr 2023 ergibt sich somit ein Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland von 87,7 % (siehe Tabelle 3-15). Wird dieser Anteil von 87,7 % auf die Anzahl von 62-117 Patient:innen aus Schritt 6 angewendet, ist von 54-103 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

Tabelle 3-15: Anzahl an Patient:innen in der GKV

	2023
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	84.669.326
GKV-Versicherte^b	74.256.932
Anteil GKV-Versicherte	87,7 %
Anzahl an Patient:innen aus Schritt 6	62-117
GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	54-103
a: Bevölkerungsstand zum Stichtag 31. Dezember 2023, Stand: 14. Juni 2024 b: Jahresdurchschnitt 2023, Stand: 07. Mai 2024 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (58, 59)	

Die schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-16 zusammengefasst.

Tabelle 3-16: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl an Patient:innen ^a		Referenzen
		Untergrenze	Obergrenze	
A.1 Patient:innen mit malignem Mesotheliom (C45)	-	Männer: 954 Frauen: 254		(35, 41)
A.2 Patient:innen mit malignem Pleuramesotheliom (C45.0)	Männer: 91,2 % Frauen: 79,9 %	Männer: 870 Frauen: 203 Gesamt: 1.073		(3)
A.3 Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM	30-50 %	322	537	(20)
A.4 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM	85,6-97,0 %	276	521	(42, 43)
A.5 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie	39,9 %	110	208	(42)
B.1 Patient:innen mit anerkannter Berufskrankheit 4105		484		(40, 45-56)
B.2 Patient:innen mit malignem Pleuramesotheliom (anerkannte Berufskrankheit 4105)	96,7 %	468		(57)
B.3 Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)	30-50 %	140	234	(20)
B.4 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM (anerkannte Berufskrankheit 4105)	85,6-97,0 %	120	227	(42, 43)
B.5 Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte Berufskrankheit 4105)	39,9 %	48	91	(42)
6. ZfKD abzüglich GUV	Schritt A.5 – Schritt B.5	62	117	-
7. Patient:innen in der GKV	87,7 %	54	103	(58, 59)

a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GUV: Gesetzliche Unfallversicherung; MPM: Malignes Pleuramesotheliom;
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: (40)

Einordnung der Patientenzahlen gegenüber Angaben aus früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Für das MPM liegt bisher nur ein einziges bereits bewertetes Verfahren mit Beschluss vor. Es handelt sich um das Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707). Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert. Die für Nivolumab im Beschluss aufgeführten Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation belaufen sich auf 160 Patient:innen (38). Als Grundlage für die Berechnung der GKV-Zielpopulation legte der pharmazeutische Unternehmer das Jahr 2017 zugrunde (60).

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unterscheidet sich insofern vom Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers, als das dort keine Einschränkung auf Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM erfolgte. Ein direkter Vergleich der Patientenzahlen ist also nicht möglich. Jedoch wurde im vorliegenden Dossier dem Vorgehen des Nivolumab-Dossiers in vielen Schritten gefolgt, da meist keine anderen und/oder aktuelleren Quellen identifiziert werden konnten. Die für die Berechnung verwendeten Angaben des Nivolumab-Dossiers sowie des vorliegenden Dossiers wurden in Tabelle 3-17 zusammengefasst. Zu beachten ist hierbei, dass im Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie nach Schritt A.2 bzw. B.2 die Einschränkung auf Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM erfolgt.

Tabelle 3-17: Unterschiede in der Herleitung der GKV-Zielpopulation von Nivolumab und Pembrolizumab

Schritt	Nivolumab	Schritt	Pembrolizumab
A.1	Männer: 1.298 Frauen: 277	A.1	Männer: 954 Frauen: 254
A.2	Männer: 93,0 % Frauen: 82,3 %	A.2	Männer: 91,2 % Frauen: 79,9 %
		A.3	30-50%
A.3	96,1 %	A.4	85,6-97,0 %
A.4	37,5 %	A.5	39,9 %
B.1	967	B.1	484
B.2	96,7 %	B.2	96,7 %
		B.3	30-50%
B.3	96,1 %	B.4	85,6-97,0 %
B.4	37,5 %	B.5	39,9 %
5.	Schritt A.4 – Schritt B.4	6.	Schritt A.5 – Schritt B.5
6.	87,8 %	7.	87,7 %
GKV-Zielpopulation	158 Patient:innen	GKV-Zielpopulation	54-103 Patient:innen
a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (40, 60)			

Wie aufgrund der epidemiologischen Entwicklung beim malignen Mesotheliom erwartet, sind die herangezogenen Inzidenzen aus Schritt A.1 für Pembrolizumab niedriger als die für Nivolumab. Ein auffälliger Unterschied besteht in Schritt B.1, den Fallzahlen der anerkannten Berufskrankheiten der GUV-Population (Nivolumab: 967; Pembrolizumab: 484). Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass die Fallzahlen für BK 4105 seit 2016 deutlich im Trend zurückgehen (Abbildung 6) und eine Prognose für das Jahr 2025 niedrigere Fallzahlen für BK 4105 liefert (40). Entsprechend sinkt der Anteil derjenigen Patient:innen mit MPM, die über die gesetzliche Unfallversicherung abgerechnet werden und es verbleiben mehr Patient:innen, die über die GKV abzurechnen sind.

Um eine Einordnung der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers mit der Patientenzahl aus dem früheren Beschluss zu Nivolumab zu ermöglichen, wird angenommen, dass 30-50 % der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation des Nivolumab-Dossiers einen nicht-epitheloiden Subtyp aufweisen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 47-79 Patient:innen (158 x 30 % bis 158 x 50 %). Diese Patientenzahl ist unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte vergleichbar mit der im vorliegenden Dossier ermittelten GKV-Zielpopulation.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen meist beruflich bedingter Asbestexposition und Diagnose eines MPM kommt es auch über 30 Jahre nach endgültigem Herstellungs- und Verarbeitungsverbot von Asbest und asbesthaltigen Produkten in Deutschland immer noch zu Neuerkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen für MPM ist jedoch seit 2016 leicht rückläufig (9). Wie bereits unter Abschnitt 3.2.3 erwähnt, liegen für Deutschland derzeit keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum MPM (ICD-10-Code C45.0) vor. Die Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre werden daher basierend auf den epidemiologischen Daten zum malignen Mesotheliom (ICD-10-Code C45) abgeschätzt.

Die Erkrankungsraten für das maligne Mesotheliom (ICD-10-Code C45) gingen in Deutschland in den letzten 10 Jahren kontinuierlich zurück, auch die absoluten Zahlen sind rückläufig (5). Bezüglich der 5-Jahres-Prävalenz zeigt sich ebenfalls ein leichter Rückgang der Raten und der Fallzahlen (35, 40). Da die häufigste Lokalisation beim malignen Mesotheliom (C45) die Pleura (ca. 90%) ist (3), werden die epidemiologischen Maßzahlen maßgeblich durch das MPM geprägt und es wird daher auch für das MPM von einem weiteren Rückgang der Inzidenz und Prävalenz ausgegangen.

Auch bei den anerkannten berufsbedingten Erkrankungen für BK 4105 ist aufgrund des Asbestverbotes weiterhin ein Rückgang zu erwarten (siehe Abbildung 6).

Anhand der Gleichungen der linearen Regression ist zu sehen (Tabelle 3-18), dass derzeit der Rückgang bei den anerkannten berufsbedingten Erkrankungen (BK 4105) stärker ist als bei der Inzidenz und Prävalenz für C45, das heißt der Rückgang der Fallzahlen für BK 4105 fällt entsprechend stärker aus. Da die Fälle für anerkannte Berufskrankheiten von der Inzidenz und Prävalenz abzuziehen sind, wird eine geringe Steigerung der Patientenzahlen in der GKV in den nächsten fünf Jahren erwartet.

Tabelle 3-18: Regressionsgleichungen der rohen Inzidenz- und Prävalenzraten für den ICD-10-Code C45 sowie der Fallzahlen für BK 4105

	Gleichung der linearen Regression^a
Rohe Inzidenzrate für Frauen	$y = -0,03x + 0,92; R^2 = 0,85$
Rohe Inzidenzrate für Männer	$y = -0,11x + 3,50; R^2 = 0,82$
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen	$y = -0,07x + 1,55; R^2 = 0,94$
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer	$y = -0,03x + 3,99; R^2 = 0,23$
Fallzahlen BK 4105	$y = -59,24x + 1076,82; R^2 = 0,95$
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung. BK: Berufskrankheitsnummer; ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Version - German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) Quellen: (35, 40, 45)	

Im Folgenden wird das Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre beschrieben.

Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Sowohl für Männer und Frauen wurde eine Regressionsgerade für den Zeitraum 2015-2022 (Inzidenzraten) bzw. 2015-2019 (5-Jahres-Prävalenzraten) ermittelt. Dann werden diese extrapolierten Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (15. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Variant 6) (40). Auf diese extrapolierte Grundlage wurden die bei der Berechnung der Patientenzahlen verwendeten Schritte A.2 bis A.5 angewendet (40), da sich für diese Faktoren keine Annahmen zur Entwicklung in den nächsten fünf Jahren treffen lassen.

Bezüglich der GUV-Daten wurde mit einer Extrapolation der Fallzahlen von 2016-2023 gearbeitet (40, 45). Da hier keine rohen Raten sondern lediglich die Fallzahlen verfügbar sind, erfolgte keine bevölkerungsspezifische Berechnung der prognostizierten Fälle. Auf diese extrapolierte Grundlage wurden die bei der Berechnung der Patientenzahlen verwendeten Schritte B.2 bis B.5 angewendet, da sich für diese Faktoren ebenfalls keine Annahmen zur Entwicklung in den nächsten fünf Jahren treffen lassen.

Entsprechend der Berechnung der Patientenzahlen (Schritt 6 und 7) wurden dann für jedes Jahr jeweils die entsprechenden Fallzahlen der anerkannten Berufskrankheiten von den Fallzahlen der Inzidenz bzw. 5-Jahresprävalenz abgezogen und im Anschluss der GKV-Anteil berücksichtigt (40).

Hinsichtlich der Vorausberechnung der Inzidenz und der Prävalenz wurde identisch vorgegangen. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheiten behaftet, da unklar ist, ob sich die Zahlen für die Inzidenz im gleichen Maße auf die Prävalenz übertragen lassen. Aufgrund der Datenlage stellt dies derzeit jedoch die bestmögliche Näherung für eine Vorausberechnung dar.

Die für die nächsten fünf Jahre prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in der GKV-Zielpopulation ist Tabelle 3-19 zu entnehmen.

Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^a
2025	54-103	107-202
2026	55-103	109-205
2027	55-105	111-210
2028	56-106	113-214
2029	57-107	116-217
2030	56-108	117-221

a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: (40)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	54-103

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in der Erstlinie konnte im Vergleich zur zVT in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten zum Ausmaß des Zusatznutzens sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sowie zur Herleitung der Zielpopulation finden sich in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen Leitlinie der DGHO und der europäischen Leitlinie der ESMO Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose von malignen Mesotheliomen wurde der vom RKI publizierte Bericht „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 herangezogen.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf aktuelle Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD. 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 2023 herangezogen.

Zur Abschätzung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2025-2030 wurden die aus der ZfKD-Datenbank ermittelten Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Frauen bzw. Männern multipliziert.

Für die Herleitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des ZfKD, Daten der DGUV sowie Daten aus der Sekundärliteratur verwendet. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellen Kennzahlen der GKV herangezogen, sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliome. 2024. Verfügbar unter: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliome.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
2. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and malignant mesothelioma. *Journal of developmental biology*. 2019;7(2):7.
3. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E, Wiethage T, Johnen G, Fiebig J, et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009-2013. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):97-105.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Kodierungssysteme, ICD-10-GM Version 2024 (Stand: 15.09.2023). 2023.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.01.2025]
6. Panadero FR. Diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2015;51(4):177-84.

7. Umweltbundesamt (UBA). Asbest. 2024. Verfügbar unter: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/asbest#undefined>. [Zugriff am: 31.10.2024]
8. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Nationales Asbest-Profil Deutschland, 2. überarbeitete Auflage. 2020. Verfügbar unter: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Berichte/Gd80-3.pdf?__blob=publicationFile&v=7. [Zugriff am: 15.11.2024]
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Pleuramesotheliom. Stand: November 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
10. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *European respiratory journal*. 2020;55(6).
11. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2013;110(18):319.
12. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environmental health perspectives*. 2007;115(10):1401-5.
13. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*. 2016;25(142):472-86.
14. Junker K, Lindner M, Schütte W, Stahel R. Diagnostik und Therapie des Pleuramesothelioms. *Oncology Research and Treatment*. 2007;30(Suppl. 1):7-10.
15. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson A, Nowak A, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(2):129-42.
16. de Perrot M, Uy K, Anraku M, Tsao MS, Darling G, Waddell TK, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;133(1):111-6.
17. Burgers JA, Manegold C. Prognostische Faktoren und Evaluationskriterien. *Pleuramesotheliom*. 2005:59-66.
18. Geltner PDC. Pleuramesotheliom: Diagnostik und Therapie. *SPECTRUM*. 2013:74.
19. Hoon SN, Lawrie I, Qi C, Rahman N, Maskell N, Forbes K, et al. Symptom burden and unmet needs in malignant pleural mesothelioma: exploratory analyses from the RESPECT-Meso study. *Journal of Palliative Care*. 2021;36(2):113-20.
20. Aigner C, Brüning T, Eberhardt W, Härter M, Kaelberlah H-P, Metzenmacher M, et al. Die aktuelle Therapie des asbestassoziierten malignen Pleuramesothelioms–Ein Experten-Konsensuspapier. *Pneumologie*. 2021;75(10):776-94.
21. Brcic L, Kern I. Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Translational lung cancer research*. 2020;9(3):924.
22. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10272):375-86.

23. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol.* 2008;19(2):370-3.
24. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1443-8.
25. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M, Grossi F, Cortinovis D, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2013;109(3):552-8.
26. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):756-63.
27. Kindler HL, Ismaila N, Armato III SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(13):1343.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0. AWMF-Registernummer: 020-007OL - April. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 23.04.2025]
29. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO open.* 2021;6(5):100273.
30. Dumoulin D, Douma L, Hofman M, van der Noort V, Cornelissen R, de Gooijer C, et al. Nivolumab and ipilimumab in the real-world setting in patients with mesothelioma. *Lung Cancer.* 2024;187:107440.
31. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10419):2295-306.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Mesothelioma: Pleural. Version 2.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/meso_pleural.pdf. [Zugriff am: 01.03.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-006. Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms. 2022.
34. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage - aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland. Letzte Aktualisierung: 05. September 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 07.01.2025]

36. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliome und Asbest. 2024. Verfügbar unter: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliome-und-asbest.html>. [Zugriff am: 14.06.2024]
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1209: Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4919/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-707.pdf. [Zugriff am: 19.06.2024]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-IRichtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5175/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]
39. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):3007-13.
40. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Variante 6 (Basis 31.12.2021). 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>. [Zugriff am: 12.06.2024]
42. Baas P, Daumont MJ, Lacoïn L, Penrod JR, Carroll R, Venkatesan S, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with malignant pleural mesothelioma in England in 2013-2017: A nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. *Lung Cancer.* 2021;162:185-93.
43. Ried M, Speth U, Potzger T, Neu R, Diez C, Klinkhammer-Schalke M, et al. Regionale Versorgung des malignen Pleuramesothelioms. *Der Chirurg.* 2013;84(11):987-93.
44. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). BK 4105. 2024. Verfügbar unter: https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_02/bk4105/index.jsp. [Zugriff am: 13.06.2024]
45. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2022. 2023. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4767>. [Zugriff am: 13.06.2024]
46. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2012. 2013. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2825>. [Zugriff am: 13.06.2024]
47. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2013. 2014. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2961>. [Zugriff am: 13.06.2024]

48. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2014. 2015. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3076>. [Zugriff am: 13.06.2024]
49. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2015. 2016. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3154>. [Zugriff am: 13.06.2024]
50. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2016. 2017. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3378>. [Zugriff am: 13.06.2024]
51. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3510>. [Zugriff am: 13.06.2024]
52. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3673>. [Zugriff am: 13.06.2024]
53. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2019. 2020. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3903>. [Zugriff am: 13.06.2024]
54. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2020. 2021. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4290>. [Zugriff am: 13.06.2024]
55. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2021. 2022. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4588>. [Zugriff am: 13.06.2024]
56. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2023. 2024. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4994>. [Zugriff am: 20.01.2023]
57. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten. 2012. Verfügbar unter: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2562>. [Zugriff am: 13.06.2024]
58. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 7. Mai. 2024.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 13. Januar. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 16.01.2024]

60. Bristol-Myers Squibb GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 N. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4916/2021_06_29_Modul3N_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Bei der Zielpopulation im vorliegenden Dossier handelt es sich um Erwachsene mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie (1).

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 200 mg als i.v. Infusion über 30 min	17,4	1	17,4
		<u>42-Tage-Zyklus:</u> 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten (15 Zyklen)	8,7	1	8,7
		<u>Pemetrexed:</u> einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus für bis zu 6 Zyklen: 500 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 10 min	6	1	6
		<u>Cisplatin:</u> einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus für bis zu 6 Zyklen: 75 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 120 min	6	1	6
		<u>Carboplatin:</u> einmal am Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus für bis zu 6 Zyklen: AUC 5-6 als i.v.	6	1	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Infusion über 15-60 min			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	<u>Pemetrexed</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 500 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 10 min	17,4	1	17,4
		<u>Cisplatin</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 75 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 120 min	17,4	1	17,4
		<u>Carboplatin</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 400 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 15-60 min	17,4	1	17,4
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	<u>Bevacizumab</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 15 mg/kg KG als i.v. Infusion über 30-60 min	17,4	1	17,4
		<u>Pemetrexed</u> : einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus für bis zu 6 Zyklen: 500 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 10 min	6	1	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		<u>Cisplatin</u> : einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus für bis zu 6 Zyklen: 75 mg/m ² KOF als i.v. Infusion über 120 min	6	1	6
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom (nur bei nicht-epitheloider Histologie)	<u>Nivolumab</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus: 360 mg als i.v. Infusion über 30 min	17,4	1	17,4
		<u>Ipilimumab</u> : kontinuierlich, einmal an Tag 1 jedes 42-Tage-Zyklus: 1 mg/kg KG als i.v. Infusion über 30 min	8,7	1	8,7
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>Quelle: (2)</p> <p>AUC: Area under the Curve (Bereich unter der Kurve); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfehlen die deutschen und internationalen Leitlinien beim MPM zur Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed sowie die Immuntherapie bestehend aus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (3, 4). Bevacizumab in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed zeigte in einer Phase 3 Studie ein verbessertes Gesamtüberleben (5). Allerdings ist Bevacizumab in dieser Indikation nicht für die EU zugelassen (4). Basierend auf Leitlinienempfehlungen kann Carboplatin bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt werden, auch wenn Carboplatin für diese Indikation nicht zugelassen ist. Es besteht somit eine Diskrepanz

zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln (3, 4).

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 3-21 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder 400 mg an Tag 1 alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) und wird als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten verabreicht. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten von unzumutbarer Toxizität (1).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Die Behandlung mit Pemetrexed erfolgt am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten bei einer Dosierung von 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) für bis zu 6 Zyklen. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 120 Minuten etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus für bis zu 6 Zyklen (1). Die Patient:innen müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten (6).

Anstelle der Kombinationstherapie Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin können die Patient:innen die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin erhalten. Die Behandlung mit Pembrolizumab und Pemetrexed erfolgt in beiden Fällen analog. Carboplatin wird am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten bei einer Dosierung von AUC 5-6 verabreicht (1).

Die Angaben beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr. Für die Folgejahre entfallen die Kosten für Pemetrexed und Cisplatin bzw. Pemetrexed und Carboplatin.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin

Die empfohlene Dosierung von Pemetrexed beträgt gemäß Fachinformation 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 120 Minuten etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus (7). Die Patient:innen müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten (6, 7). Da keine Angaben über eine maximale Behandlungsdauer vorliegen, wird für beide Arzneimittel eine rechnerische Behandlungsdauer von einem Jahr zugrunde gelegt.

Gemäß den Leitlinien kann Cisplatin bei Kontraindikation gegen Carboplatin ausgetauscht werden (3, 4). In diesem Fall erfolgt die Behandlung mit Carboplatin kontinuierlich jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15-60 Minuten mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF (8).

Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin

Bevacizumab ist kontinuierlich jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30-60 Minuten mit einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht (KG) zu verabreichen. Pemetrexed ist über bis zu 6 Zyklen hinweg am jeweils ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten mit einer Dosierung von 500 mg/m² KOF zu geben. Die Behandlung mit Cisplatin soll ebenfalls über bis zu 6 Zyklen hinweg jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 120 Minuten mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF erfolgen (4, 5). Die Angaben beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr. Für die Folgejahre entfallen die Kosten für Pemetrexed und Cisplatin.

Nivolumab + Ipilimumab

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Nivolumab 360 mg intravenöse über 30 Minuten alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenöse über 30 Minuten alle 6 Wochen (42-tägiger Zyklus). Die Behandlung wird bei Patient:innen ohne Progression der Erkrankung bis zu 24 Monate fortgesetzt (9, 10). Die Angaben beziehen sich daher auf das erste und zweite Behandlungsjahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der

zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	17,4	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 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	42-Tage-Zyklus: 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
		6	<u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² (955 mg); 2 Durchstechflaschen à 500 mg	6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 500 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		6	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 900 mg
		6	<u>Carboplatin:</u> AUC 5-6 (701,8-842,1 mg) <i>Minimum:</i> 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg <i>Maximum:</i> 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 2 Durchstechflaschen à 50 mg	<i>Minimum:</i> 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg + 6 Durchstechflaschen à 150 mg <i>Maximum:</i> 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 2 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg + 6 Durchstechflaschen à 150 mg + 12 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.500-5.100 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	17,4	<u>Pemetrexed</u> : 500 mg/m ² (955 mg); 2 Durchstechflaschen à 500 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 500 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.400 mg
		17,4	<u>Cisplatin</u> : 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.610 mg
		17,4	<u>Carboplatin</u> : 400 mg/m ² (764 mg); 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 600 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 13.920 mg
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	17,4	<u>Bevacizumab</u> : 15 mg/kg (1.165,5 mg); 3 Durchstechflaschen à 400 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		6	<u>Pemetrexed</u> : 500 mg/m ² (955 mg); 2 Durchstechflaschen à 500 mg	6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 500 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.000 mg
		6	<u>Cisplatin</u> : 75 mg/m ² (143,3 mg); 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 900 mg
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (nur bei nicht-epitheloider Histologie)	17,4	<u>Nivolumab</u> : 360 mg; 3 Durchstechflaschen à 120 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 120 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 120 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.264 mg
		8,7	<u>Ipilimumab</u> : 1 mg/kg (77,7 mg); 2 Durchstechflaschen à 50 mg	8,7 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 870 mg
Quelle: (2) AUC: Area under the Curve (Bereich unter der Kurve); kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die im Anwendungsgebiet zugelassenen zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 6, 7, 9, 10). Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Therapien Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin basieren auf der DGHO-Leitlinie sowie den für die Therapieempfehlungen zugrundeliegenden Studien (4, 5)

Generell wurde für die Arzneimittel mit fester Dosierung der tatsächliche Verbrauch pro Gabe inklusive Verwurf (Zyklus) mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF oder des KG erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (11). Die KOF wurde auf Basis der Formel nach Du Bois berechnet (12). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise (13). Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert.

In Deutschland liegt, wie im Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird von 77,7 Kilogramm (kg) ausgegangen (11). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern getrennt berechnet und im Anschluss gemittelt.

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

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 165,8^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,76852089482 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,8^{0,425} \times 178,9^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,04758018404 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,768520895 \text{ m}^2 + 2,047580184 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,90805053943 \text{ m}^2$$

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

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin 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, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert.

Für Carboplatin in der Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed wird eine Dosis von AUC 5-6 angewendet (1). Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel (8):

$$\text{Carboplatin-Dosis (mg)} = \text{Ziel-AUC} \times (\text{glomeruläre Filtrationsrate} + 25)$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wurde geschlechtsspezifisch anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet und wurde anschließend für AUC 5 und AUC 6 gemittelt:

$$\text{GFR} = \text{Geschlecht} \times ((140 - \text{Alter}) / \text{Serumkreatinin}) \times (\text{Gewicht} / 72)$$

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt. Gemäß den Angaben des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2022 45,9 Jahre für Frauen und 43,2 Jahre für Männer (14). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/Deziliter (dl) und für Männer mit 0,6-1,2 mg/dl angegeben (15). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen sowie 0,90 mg/dl für Männer. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2021 entnommen (11) (Frauen: 69,2 kg; Männer: 85,8 kg).

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

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 0,85 \times ((140 - 45,9) / 0,75) \times (69,2 / 72)$$

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 102,5 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♀)} = \text{AUC 5} \times (102,5 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♀)} = 637,5 \text{ mg}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 6 (♀)} = \text{AUC 6} \times (102,5 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 6 (♀)} = 765 \text{ mg}$$

$$\text{GFR}(\text{♂}) = 1 \times ((140 - 43,2) / 0,90) \times (85,8 / 72)$$

$$\text{GFR}(\text{♂}) = 128,2 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♂)} = \text{AUC 5} \times (128,2 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♂)} = 766 \text{ mg}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 6 (♂)} = \text{AUC 6} \times (128,2 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 6 (♂)} = 919,2 \text{ mg}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♀/♂)} = (637,5 \text{ mg} + 766 \text{ mg}) / 2$$

$$\text{Carboplatin-Dosis AUC 5 (♀/♂)} = 701,8 \text{ mg}$$

Carboplatin-Dosis AUC 6 (♀/♂)=(765 mg + 919,2 mg) / 2

Carboplatin-Dosis AUC 6 (♀/♂)=842,1 mg

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 701,8-842,1 mg für die Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.743,07 € ^a	2.587,93 € ^b (153,37 € ^c ; 1,77 € ^d)
Pemetrexed	PEMETREXED NeoCorp 25 mg/ml Konz.z.H.Inf.-L., 1000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.124,81 € ^a	1.070,20 € ^b (52,84 € ^c ; 1,77 € ^d)
Cisplatin	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz., 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 € ^a	71,72 € ^b (3,10 € ^c ; 1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.- Konzentrat, 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 € ^a	41,35 € ^b (4,61 € ^c ; 1,77 € ^d)
Carboplatin	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 300,84 € ^a	285,33 € ^b (13,74 € ^c ; 1,77 € ^d)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 83,06 € ^a	77,89 € ^b (3,40 € ^c ; 1,77 € ^d)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 34,66 € ^a	31,78 € ^b (1,11 € ^c ; 1,77 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pemetrexed	PEMETREXED NeoCorp 25 mg/ml Konz.z.H.Inf.-L., 1000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.124,81 € ^a	1.070,20 € ^b (52,84 € ^c ; 1,77 € ^d)
Cisplatin	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz., 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 € ^a	71,72 € ^b (3,10 € ^c ; 1,77 € ^d)
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.- Konzentrat, 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 € ^a	41,35 € ^b (4,61 € ^c ; 1,77 € ^d)
Carboplatin	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 300,84 € ^a	285,33 € ^b (13,74 € ^c ; 1,77 € ^d)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 83,06 € ^a	77,89 € ^b (3,40 € ^c ; 1,77 € ^d)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 34,66 € ^a	31,78 € ^b (1,11 € ^c ; 1,77 € ^d)
Bevacizumab	ALYMSYS 25 mg/ml 400 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl 1 Stück: Taxe-VK = 769,91 € ^a	732,14 € ^b (36,00 € ^c ; 1,77 € ^d)
Nivolumab	OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.- Lsg.Dsfl., 120 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.546,96 € ^a	1.460,14 € ^b (85,05 € ^c ; 1,77 € ^d)
Ipilimumab	YERVOY 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.- Lsg.Dsfl. 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.489,23 € ^a	3.291,48 € ^b (195,98 € ^c ; 1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg: Infusionslösung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MwSt: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.03.2025</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den Patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Packungen, bei denen der Taxe-VK über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt.

Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle Therapien zum Stand 01. März 2025. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

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 3-22) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-23) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) + Pemetrexed + Cisplatin	Pembrolizumab	90.059,96 € ^{c,d}	97.159,58 € ^{c,d}
	Pemetrexed	6.421,20 €	
	Cisplatin	678,42 €	
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) + Pemetrexed + Carboplatin (AUC 5)	Pembrolizumab	90.059,96 € ^{c,d}	98.660,48 € ^{c,d}
	Pemetrexed	6.421,20 €	
	Carboplatin	2.179,32 €	
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) + Pemetrexed + Carboplatin (AUC 6)	Pembrolizumab	90.059,96 € ^{c,d}	99.041,84 € ^{c,d}
	Pemetrexed	6.421,20 €	
	Carboplatin	2.560,68 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemetrexed + Cisplatin	Pemetrexed	18.621,48 €	20.588,90 €
	Cisplatin	1.967,42 €	
Pemetrexed + Carboplatin	Pemetrexed	18.621,48 €	25.494,48 €
	Carboplatin	6.873,00 €	
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Pemetrexed	6.421,20 €	45.317,33 €
	Cisplatin	678,42 €	
	Bevacizumab	38.217,71 €	
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	76.219,31 €	133.491,06 €
	Ipilimumab	57.271,75 €	
a: Angaben für die einzelnen Wirkstoffe b: Angaben für die Kombinationstherapie c: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus d: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus Quelle: (2) AUC: Area under the Curve (Bereich unter der Kurve); GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-24 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.2.2 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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	21-Tage-Zyklus: 17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	malignem Pleuramesotheliom			42-Tage-Zyklus: 8,7
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u> Dexamethason 4 mg zweimal/Tag, oral	3 x pro Zyklus	36 (6 x 3 x 2)
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral	täglich während der Therapie + täglich für 21 Tage nach letztem Zyklus	147 ([6 x 21] + 21)
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	nach jedem 3. Zyklus	2
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	6
	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag	1	6	
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	21-Tage-Zyklus: 11,4 (17,4 - 6) 42-Tage-Zyklus: 5,7 (8,7 - 3 ^c)
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	21-Tage-Zyklus: 6 42-Tage-Zyklus: 6
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin [Infusion Carboplatin 15 Minuten]		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	21-Tage-Zyklus: 17,4 42-Tage-Zyklus: 11,7 (8,7 + 3 ^c)
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	21-Tage-Zyklus: 6 42-Tage-Zyklus: 6
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin [Infusion Carboplatin 60 Minuten]		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	21-Tage-Zyklus: 11,4 (17,4 - 6) 42-Tage-Zyklus: 5,7 (8,7 - 3 ^c)
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	21-Tage-Zyklus: 6 42-Tage-Zyklus: 6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleura-mesotheliom	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u> Dexamethason 4 mg zweimal/Tag, oral	3 x pro Zyklus	104,4 (17,4 x 3 x 2)
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral	kontinuierlich jeden Tag	365
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	1 x nach jedem 3. Zyklus	5,8
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	1	17,4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
Infusionen Kombination ^a Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Infusionen Kombination ^a Pemetrexed + Carboplatin		Infusion, Dauer mindestens	1 x 10 min oder 1 x 60 min	Untergrenze: 17,4 x 10 min

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)		Obergrenze: 17,4 x 60 min
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin				
Bevacizumab (6 Zyklen als Kombinationstherapie, gefolgt von Monotherapie als Erhaltungstherapie)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus täglich jeden Zyklus + täglich für 21 Tage nach letztem Zyklus nach jedem 3. Zyklus	36 (6 x 3 x 2) 147 ([6 x 21] + 21) 2
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 %	1 1	6 6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag		
Infusionen Kombination ^a Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1 x 10 min oder 1 x 60 min	Untergrenze: 6 x 60 min + 11,4 x 10 min
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)		Obergrenze: 17,4 x 60 min
Nivolumab + Ipilimumab				
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem malignem Pleura- mesotheliom (nur bei nicht- epitheloider Histologie)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7
Infusionen Kombination ^a Nivolumab + Ipilimumab		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	8,7
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	8,7
<p>a: Infusionszeiten wurden pro intravenös zu verabreichender Arzneimittelkombination (inkl. Begleitmedikation) einmalig pro Behandlungstag berechnet. Ab 60 min Gesamtinfusionszeit aller intravenös zu verabreichenden Arzneimittel am Behandlungstag wurde die EBM-Ziffer 02101 zur Berechnung herangezogen, ansonsten die EBM-Ziffer 02100.</p> <p>b: Prämedikation laut Beschluss des G-BA zu Nivolumab (16): Im Falle der Pemetrexed-Gabe wird auf die Listung und Kalkulation der Gabe von Folsäure und Vitamin B12 vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie mit Pemetrexed verzichtet, sondern nur die Gaben während der Pemetrexed-Behandlung und ggf. danach dargestellt. Die theoretischen zusätzlichen Kosten für das erste Behandlungsjahr bei Pemetrexed-Gabe belaufen sich hierbei auf 0,30-1,26 € im Falle der 5 prämedikamentösen Folsäure-Gaben und 0,38 € im Falle der einen prämedikamentösen Gabe von Vitamin B12.</p> <p>c: Beim 42-Tage-Zyklus erfolgen drei Gaben von Pembrolizumab (400 mg) parallel zur Chemotherapie.</p> <p>Quelle: (2)</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; min: Minuten; i.m.: intramuskulär; Inf.-Lsg: Infusionslösung;</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-25 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für alle 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), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Nivolumab, Ipilimumab und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 9, 10, 17).

Entsprechend der Fachinformationen von Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (6-8).

Die Behandlung mit Pembrolizumab, Pemetrexed, Cisplatin, Carboplatin, Bevacizumab, Nivolumab bzw. Ipilimumab erfolgt als intravenöse Kurz- oder Langzeitinfusion (1, 4-7, 9, 10, 18)

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen

Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (7).

Zur Reduktion der Toxizität müssen Patient:innen täglich orale Gaben von 350-1.000 Mikrogramm (µg) Folsäure erhalten. Sieben Tage vor der ersten Behandlung mit Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen Folsäure als Prämedikation eingenommen werden. Über die gesamte Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis muss die Gabe von Folsäure fortgesetzt werden. Die Patient:innen müssen ebenfalls 1.000 µg einer intramuskulären Injektion Vitamin B12 in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden (7).

Auf die Darstellung der Gaben von Vitamin B12 sowie Folsäure vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie mit Pemetrexed wird analog zum Beschluss des G-BA zu Nivolumab verzichtet (16).

Cisplatin*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 Milliliter (ml)/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml einer 10 %-igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (6, 19).

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 2-12 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 6-12 Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter (l) zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2 l über einen Zeitraum von 6-12 Stunden vorgesehen (6, 19). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Liter isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Vor und/oder nach der Verabreichung von Cisplatin wird in der klinischen Praxis zudem eine angemessene antiemetische Behandlung durchgeführt (6). Auf eine Darstellung der Kosten für diese antiemetische Behandlung wird verzichtet, da die Cisplatin-Fachinformation diesbezüglich keine konkreten Angaben enthält, weshalb der G-BA in Vergangenheit die notwendigen Kosten nicht beziffert hat (20).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Begleitmedikation für Pemetrexed:	
<u>Dexamethason, 2 x 4 mg/Tag:</u> bei kontinuierlicher Pemetrexed-Gabe: bei Pemetrexed-Gabe für bis zu 6 Zyklen:	0,59 € 0,59 € ^a
<u>Folsäure, 350-1.000 µg/Tag:</u> bei kontinuierlicher Pemetrexed-Gabe: bei Pemetrexed-Gabe für bis zu 6 Zyklen:	0,06 €-0,21 € 0,06 €-0,68 € ^a
<u>Vitamin B12, 1.000 µg/Tag, i.m.:</u> bei kontinuierlicher Pemetrexed-Gabe: bei Pemetrexed-Gabe für bis zu 6 Zyklen:	0,38 € 0,64 € ^a
Begleitmedikation für Cisplatin:	
<u>Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:</u> bei kontinuierlicher Cisplatin-Gabe: bei Cisplatin-Gabe für bis zu 6 Zyklen:	9,95 € 9,95 € ^a
<u>Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 L/Tag:</u> bei kontinuierlicher Cisplatin-Gabe: bei Cisplatin-Gabe für bis zu 6 Zyklen:	0,78 €-1,14 € 0,79 €-1,15 € ^a
<p>a: Bei zeitlich begrenzter Verabreichung erfolgte die Auswahl der wirtschaftlichsten Packung bzw. Kombination der Packungen des jeweiligen Arzneimittels unter Berücksichtigung des Verwurfs. Im Falle eines Verwurfs bei zeitlich begrenzter Verabreichung wird bei den weiteren Berechnungen die Kosten pro benötigte Packungen angenommen und nicht die Kosten pro Einheit bzw. Gabe.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 01.03.2025 Stand EBM-Katalog: 10.02.2025 (21)</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; Inf.-Lsg: Infusionslösung; St: Stückzahl</p>	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (21).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wird die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (22). Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an (23).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,30 € abrechnungsfähig (21). Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 20,45 € abrechnungsfähig (21).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Zusatzmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. März 2025).

Die Begleitmedikation von Pemetrexed mit Dexamethason 4 mg wird anhand einer Packung FORTECORTIN 2 mg Tabletten (100 Stückzahl [St]) des Herstellers Merck Healthc. berechnet und mit 59 € pro Gabe beziffert.

Die Kosten der Prämedikation mit Folsäure werden bei kontinuierlicher Gabe anhand der Packungen FOLICA 400 µg Tabletten (30 St) des Herstellers Blanco Pharma bzw. FOLSÄURE 1 mg GPH Kapseln (1.750 St) des Herstellers Hecht Pharma angegeben und mit 0,06-0,21 € berechnet. Bei einer Verabreichung von Pemetrexed für 6 Zyklen werden die Kosten von 5 Packungen FOLICA 400 µg (30 St) Tabletten von Blanco Pharma bzw. 1 Packung: FOLSÄURE 1 mg GPH Kapseln (120 St) und 1 Packung: FOLSÄURE 1 mg GPH Kapseln (30 St) von Hecht Pharma angegeben und mit 0,06-0,32 € bzw. 0,36 € pro Einheit beziffert. Für die Berechnung wurden nur Packungen mit gelistetem Lauer-Taxe-Verkaufspreis berücksichtigt. Bezüglich der Prämedikation mit Folsäure ist in der Fachinformation von Pemetrexed eine Dosis von 350 µg angegeben. Die Berechnung der Untergrenze der Kosten für Folsäure erfolgt abweichend davon basierend auf der Einzeldosis von 400 µg, da für die Kostenberechnung lediglich nicht teilbare Tabletten verfügbar sind. Diesbezüglich wurde analog zu den Berechnungen des G-BA aus einem früheren Verfahren vorgegangen (7, 20).

Die Kosten der Prämedikation mit Vitamin B12 werden bei kontinuierlicher Gabe anhand der Packung LOPHAKOMP B 12 Depot 1000 µg Injektionslösung (200 St) von Köhler Pharma mit 0,38 € pro Einheit bzw. bei einer Pemetrexed-Gabe über 6 Zyklen anhand von 1 Packung: VITAMIN B12 1000 µg Inject Jenapharm Injektionslösung (Inj.-Lsg.)Amp. (5 St) von Mibe mit 0,64 € pro Einheit abgerechnet.

Für eine Diurese mit Mannitol wird sowohl bei kontinuierlicher Cisplatin-Gabe sowie auch bei einer auf bis zu 6 Zyklen beschränkten Cisplatin-Gabe die Packung MANNIT 10 % Serag Inf.Lsg. Glas (500 ml, entspricht 50 g) des Herstellers Serag Wiessner (10 St) herangezogen und mit 9,95 € pro Einheit beziffert.

Für die Kosten zur Prä- und Posthydratation werden bei kontinuierlicher Cisplatin-Gabe Packungen von NATRIUMCHLORID Grifols 0,9 % Infusionslösung (100 ml, entspricht 900 mg) von Grifols (70 St) für 1,82 € pro Packung (0,03 € pro Einheit) herangezogen und mit 0,78-1,14 € pro Leistung berechnet. Für die zeitlich Begrenzte Gabe von Cisplatin für bis zu 6 Zyklen wird zusätzlich die NATRIUMCHLORID Grifols 0,9 % Infusionslösung (50 ml,

entspricht 450 mg) von Grifols (115 St) für 1,56 € pro Packung (0,01 € pro Einheit) herangezogen – die Kosten pro Leistung belaufen sich für diesen Fall auf 0,79-1,15 €

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesothelium	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	21-Tage-Zyklus: 1.740,00 € 42-Tage-Zyklus: 870 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	29,46 €
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	8,25 €-49,06 € 3,18 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag	99,51 € 5,20 €-7,02 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	<i>21-Tage-Zyklus:</i> 94,62 € <i>42-Tage-Zyklus:</i> 47,31 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	<i>21-Tage-Zyklus:</i> 122,70 € <i>42-Tage-Zyklus:</i> 122,7 €
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin [Infusion Carboplatin 15 Minuten]		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	<i>21-Tage-Zyklus:</i> 144,42 € <i>42-Tage-Zyklus:</i> 97,11 €
Infusionen Kombination ^a Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin [Infusion Carboplatin 60 Minuten]		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	<i>21-Tage-Zyklus:</i> 94,62 € <i>42-Tage-Zyklus:</i> 47,31 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	<i>21-Tage-Zyklus:</i> 122,70 € <i>42-Tage-Zyklus:</i> 122,70 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen:	<i>21-Tage-Zyklus mit Cisplatin:</i> 3.302,92 €-3.345,55 € <i>42-Tage-Zyklus mit Cisplatin:</i> 2.385,61 €-2.428,24 € <i>21-Tage-Zyklus mit Carboplatin^c:</i> 3.125,31 €-3.239,02 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
			42-Tage-Zyklus mit Carboplatin ^c : 2.208,00 €-2.321,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin			
Pemetrexed	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u>	
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	61,51 €
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral	20,08 €-75,34 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	2,22 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	173,15 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag	13,57 €-19,91 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Infusionen Kombination ^a Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	355,83 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Infusionen Kombination ^a Pemetrexed + Carboplatin		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €- 355,83 € (Untergrenze: 17,4 x 10 min Obergrenze: 17,4 x 60 min)
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen:	<i>Pemetrexed+Cisplatin:</i> 4.106,36 €-4.167,96 € <i>Pemetrexed+Carboplatin:</i> 3.708,23 €-3.974,90 €
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin			
Bevacizumab (6 Zyklen als Kombinations- therapie, gefolgt von Monotherapie als Erhaltungstherapie)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleura- mesotheliom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation^b:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	29,46 €
		Folsäure 350–1.000 µg/Tag, oral	8,25 €-49,06 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	3,18 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.- Lsg., 37,5 g/Tag	99,51 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag	5,20 €-7,02 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Infusionen Kombination ^a Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	217,32 €-355,83 € (Untergrenze: 6 x 60 min + 11,4 x 10 min Obergrenze: 17,4 x 60 min)
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen:	3.302,92 €-3.484,06 €
Nivolumab + Ipilimumab			
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 €
Infusionen Kombination ^a Nivolumab + Ipilimumab		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	177,92 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	72,21 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen:	2.860,13 €
<p>a: Infusionszeiten wurden pro intravenös zu verabreichender Arzneimittelkombination (inkl. Begleitmedikation) einmalig pro Behandlungstag berechnet. Ab 60 min Gesamtinfusionszeit aller intravenös zu verabreichenden Arzneimittel am Behandlungstag wurde die EBM-Ziffer 02101 zur Berechnung herangezogen, ansonsten die EBM-Ziffer 02100.</p> <p>b: Prämedikation laut Beschluss des G-BA zu Nivolumab (16): Im Falle der Pemetrexed-Gabe wird auf die Listung und Kalkulation der prämedikamentösen Gabe von Folsäure und Vitamin B12 verzichtet, sondern nur die Gaben während der Pemetrexed-Behandlung und danach dargestellt. Die theoretischen zusätzlichen Kosten für das erste Behandlungsjahr bei Pemetrexed-Gabe belaufen sich hierbei auf 0,30-1,26 € im Falle der 5 prämedikamentösen Folsäure-Gaben und 0,38 € im Falle der einen prämedikamentösen Gabe von Vitamin B12</p> <p>c: Die Untergrenze bildet die Kosten für die Infusion von Carboplatin über 15 Minuten ab, die Obergrenze die Infusion über 60 Minuten.</p> <p>Quelle: (2)</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; l: Liter; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; min: Minuten; i.m.: Intramuskulär</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-27 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-28 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung einer zytostatikahaltigen 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 3-28 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin <i>21-Tage-Zyklus</i>	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleura-mesotheliom	97.159,58 €	362,92 €-405,55 €	2.940,00 €	100.462,50 €-100.505,13 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin <i>42-Tage-Zyklus</i>		97.159,58 €	315,61 €-358,24 €	2.070,00 €	99.545,19 €-99.587,82 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Carboplatin (AUC 5-6) <i>21-Tage-Zyklus</i>		98.660,48 €-99.041,84 €	185,31 €-299,02 €	2.940,00	101.785,79 €-102.280,86 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Carboplatin (AUC 5-6) <i>42-Tage-Zyklus</i>		98.660,48 €-99.041,84 €	138,00 €-251,71 €	2.070,00 €	100.868,48 €-101.363,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleura-mesotheliom	20.588,90 €	626,36 €-687,96 €	3.480,00 €	24.695,26 €-24.756,86 €
Pemetrexed + Carboplatin		25.494,48 €	228,2 €-494,90 €	3.480,00 €	29.202,71 €-29.469,38 €
Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin		45.317,33 €	362,92 €-544,06 €	2.940,00 €	48.620,25 €-48.801,39 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (nur bei nicht-epitheloider Histologie)	133.491,06 €	250,13 €	2.610,00 €	136.351,19 €
Quelle: (2) AUC: Area under the Curve (Bereich unter der Kurve); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist zugelassen in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen (1).

Da insgesamt die Auswahl an möglichen Therapieoptionen zur Behandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM begrenzt ist, besteht für Patient:innen nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine Immunchemotherapie für Erwachsene mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Diese innovative Behandlungsoption verlängert bei den betroffenen Patient:innen das Gesamtüberleben gegenüber einer Standardtherapie aus Cisplatin (bzw. Carboplatin) und Pemetrexed und führt zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt die Immunchemotherapie mit Pembrolizumab ein gut verträgliches Sicherheitsprofil, welches konsistent zu bisherigen Studienergebnissen ist (24). Somit leistet Pembrolizumab in

Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv.

Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 54-103 Patient:innen geschätzt, die für die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie infrage kommen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen in der Versorgungsrealität nicht alle diese Patient:innen mit Pembrolizumab behandelt werden können.

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 (1). 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 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 483 brachen 50 % (Phase II) bzw. 32,6 % (Phase III) der Patient:innen im Pembrolizumab-Chemotherapie-Arm die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient:innen, 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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- 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 künftige Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 Therapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es ist jedoch zu erwarten, dass in der Versorgungsrealität nicht alle innerhalb der Zielpopulation infrage kommenden Patient:innen mit Pembrolizumab bei Erstlinienbehandlung des MPM behandelt werden.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 3.3.5 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel, sowie die DGHO-Leitlinie (4).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. März 2025) 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) (Stand: 1. Quartal 2025) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (21, 22). 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 Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (11). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (12).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
3. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson A, Nowak A, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(2):129-42.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Pleuramesotheliom. Stand: November 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
5. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10026):1405-14.

6. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
7. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Pemetrexed 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2024.
8. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2024.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2024.
10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2024.
11. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Endergebnisse des Mikrozensus 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 14.06.2024]
12. Du Bois. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5:303.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]
14. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022). 2024 [18.11.2024]; Verfügbar unter: https://www.bib.bund.de/Permalink.html?cms_permaid=1217910.
15. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2024. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>. [Zugriff am: 31.10.2024]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5175/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]
17. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Zirabev® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2024.
18. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, Tsaroucha E, Rapti A, Stratakos G, et al. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. Clinical lung cancer. 2010;11(1):30-5.
19. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2025.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 2021. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8108/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2025.pdf. [Zugriff am: 01.03.2025]
 22. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband). Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. (Stand: 1. März 2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 20.06.2024]
 23. 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) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9489/2023-05-12_AM-RL-XII_Tezepelumab_D-882_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.06.2024]
 24. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10419):2295-306.

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

Malignes Pleuramesotheliom (Malignant pleural mesothelioma, MPM)

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. 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 483

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß den modifizierten RECIST-v1.1-Kriterien für Mesotheliom (mRECIST) definierten, vom Prüfarzt ermittelten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 6 Wochen für 18 Wochen und im Anschluss daran alle 12 Wochen.

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

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

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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 bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht 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 483

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten drei 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.

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.

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID***Risikomanagement-Plan (RMP)***

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen (imARs) 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 imARs, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie 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.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-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. 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
3. 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
4. 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
5. 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: Immunhistochemisch; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand-2; RFS: Recurrence-free Survival	

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-30 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-30: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: 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> <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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (SCT), die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener SCT, 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. 	Routinemäßige 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 SCT in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (1)		
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom; SCT: Stammzelltransplantation		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls 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 3-31 beschrieben.

Tabelle 3-31: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis Diabetes Typ 1 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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des <i>US National Cancer Institute</i>“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Renal cell carcinoma; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-31 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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die

Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, 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.

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis, Hypoparathyreoidismus und Perikarditis.

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

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

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

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

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (*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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindelgefühl 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.
- Lassen Sie die Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen (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.
- Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen. 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

Chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für bis zu 42 Tage bei 2 °C bis 8 °C bzw. 23 °C bis 27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C bzw. 12 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt. Nach Aufbewahrung im

Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

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 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (2).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (3)

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (1).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Haarlem (MAH). Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®. v45.0. Stand der Information: November 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: April 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand April 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über

alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Pembrolizumab (Keytruda®) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.

Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Pembrolizumab (Keytruda®) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.