

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder  
metastasierenden Urothelkarzinoms*

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

Stand: 24.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase .....	16
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms .....	17
Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-68) für Deutschland.....	23
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland.....	27
Tabelle 3-5 Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des Nierenbeckenkarzinoms (ICD-10 C65) für Deutschland .....	28
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des Harnleiterkarzinoms (ICD-10 C66) für Deutschland .....	29
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) (ICD-10 C68) für Deutschland .....	30
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz ICD C65-C68 für Deutschland .....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	32
Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase .....	34
Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane .....	35
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnorgane ...	36
Tabelle 3-13: Prozentuale Verteilung der Stadien .....	37
Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen mit Harnblasenkarzinom im Stadium IV nach kurativer Behandlung .....	39
Tabelle 3-15: Anzahl der Patient:innen in der GKV .....	40
Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	42
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT .....	60

---

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

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in) .....	68
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in) .....	71
Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	83
Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .....	85
Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	88
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	100

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome.....	17
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2019-2020.....	25
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 1999-2020/2021, gemäß Bevölkerungsstandard Europa-Standard (alt, 1976).....	26
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	33

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	European Union Reference Dates (In der EU festgelegte Stichtage)
G1-L2-W2	Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-host-disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IgG4	Humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
irAR	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MSI-H	Microsatellite Instability - High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
MwSt.	Mehrwertsteuer
NMP22	Nukleäres Matrix Protein 22
NYHA	New York Heart Association
OPS Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (Papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig malignem Potenzial)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TUR	Transurethrale Resektion
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 29.08.2024 um „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“ erweitert (1).

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

Entsprechend der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wie folgt definiert:

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber der vom G-BA als zVT benannten Therapie.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

#### **Ergebnis der G-BA-Beratung**

Am 25. Januar 2023 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-288) zur zVT für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt“ statt.

Folgende Therapien wurden vom G-BA als zVT festgelegt:

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

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

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Nach der G-BA-Beratung kam es zu einer Änderung des Anwendungsgebietes in „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“. Die Rationale für die Änderung des Anwendungsgebietes beruht u. a. auf dem Nicht-Vorhandensein des Konzeptes der Platin-Eignung in nationalen sowie internationalen Leitlinien (2, 3) sowie der bereits in internationalen Leitlinien implementierten Empfehlung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin als präferiertes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms unabhängig von der Platin-Eignung (3, 4).

MSD geht davon aus, dass diese Änderung keinen Einfluss auf die Festlegung der zVT hat.

Die in Modul 4 A der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Studie KEYNOTE A39 ermöglicht somit einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zu der vom G-BA benannten zVT. Die Therapien Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind) sowie Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind), für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie, werden darüber hinaus auch von den Fachgesellschaften als Therapie empfohlen (5).

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1) und der finalen Niederschrift vom 21. März 2023 zum G-BA-Beratungsgespräch vom 25. Januar 2023 (5).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2\\_0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf). [Zugriff am: 23.07.2024]
3. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2024;35(6):485-90.
4. Witjes JA, Bruins HM, Carrión R, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-288. Stand: März 2023.

### **3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (1).

#### **Definition/Grundlagen Urothelkarzinom**

Das Urothelkarzinom entsteht aus den Zellen des Urothels, welches das gesamte harnableitende Hohlsystem auskleidet. Entsprechend werden unter dem Begriff Urothelkarzinom maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre zusammengefasst (2). Die Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) umfasst innerhalb der bösartigen Neubildungen der Harnorgane die Ziffern C65 (Nierenbecken), C66 (Ureter), C67 (Harnblase) und C68 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane) (3). Bei einem Großteil aller Harnblasen-, Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome handelt es sich um Urothelkarzinome; andere Tumorentitäten wie das Plattenepithelkarzinom oder das Adenokarzinom sind selten. Da die Harnblase die größte urotheliale Oberfläche der ableitenden Harnwege aufweist, ist die überwiegende Mehrheit aller Urothelkarzinome in der Harnblase lokalisiert (siehe Abschnitt 3.2.4). Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich deshalb im Wesentlichen auf das Urothelkarzinom der Harnblase. Das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und andere Tumorentitäten der Harnblase sind dabei nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets.

#### **Ursachen/Ätiologie/Pathogenese**

Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms sind verschiedene Risikofaktoren bekannt. So steigt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms mit zunehmendem Alter. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 75 Jahren, bei Frauen bei 77 Jahren. Bei Personen unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom sehr selten (4). Während die altersspezifische Erkrankungsrate bei Männern und Frauen unter 25 Jahren noch vergleichbar ist, ist der altersabhängige Anstieg bei Männern mit zunehmendem Lebensalter stärker (5, 6). Ein wichtiger Risikofaktor und eine Ursache für die Entstehung von etwa 50 % der Urothelkarzinome der Harnblase, des Harnleiters und des Nierenbeckens ist das Rauchen von Tabak, wobei das Risiko mit zunehmender Dauer und Anzahl der Zigaretten steigt (4, 7). Als weitere Risikofaktoren können aromatische Amine wie 2-Naphthylamin oder Benzidin das

Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms erhöhen (4, 5). Die beruflich bedingte Exposition gegenüber aromatischen Aminen ist zwar abnehmend, durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden jedoch immer noch berufsbedingte Harnblasenkarzinome diagnostiziert (4). Auch nach Behandlung mit dem in der Krebstherapie häufig eingesetzten Zytostatikum Cyclophosphamid wird bei den Patient:innen eine erhöhte Inzidenz an Harnblasenkarzinomen beobachtet (8-10). Eine Strahlentherapie im Bereich des unteren Beckens kann ebenfalls ursächlich für ein Blasenkarzinom sein, wobei auch hier wieder die lange Latenzzeit bis zur Erkrankung zu beachten ist. Patient:innen mit einer hohen Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Strahlentherapie haben ein größeres Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms (11-14). Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ist das Vorliegen einer chronischen Entzündung der Harnblase (5). Das Immunsystem spielt in der Pathogenese des Urothelkarzinoms ebenfalls eine bedeutende Rolle, indem es sowohl pro- als auch anti-tumorale Effekte ausübt. Genetische Veränderungen im FGFR3- und HRAS-Gen wurden mit der Entstehung von Tumoren in Verbindung gebracht, die in Richtung des Blasenlumens wachsen, nicht muskelinvasiv sind, zwar ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, aber eine günstigere Prognose haben. Im Gegensatz dazu entwickeln sich muskelinvasive Urothelkarzinome aus schweren Dysplasien oder einem Carcinoma in situ. Diese Tumore werden oft mit inaktivierenden Mutationen in den Tumorsuppressorgenen TP53, RB1 oder PTEN in Verbindung gebracht. Im Gegensatz zu den nicht-muskelinvasiven Tumoren liegt bei muskelinvasiven Tumoren das Risiko für Metastasen bei etwa 30 % (4). Die genetische Prädisposition der Patient:innen hat jedoch keinen Einfluss auf die Therapiewahl.

### **Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des Harnblasenkarzinoms**

Das Harnblasenkarzinom ist in Deutschland der vierthäufigste Tumor bei Männern und der dreizehnhäufigste Tumor bei Frauen (4). Damit ist das Harnblasenkarzinom der zweithäufigste Tumor im Fachgebiet der Urologie (5). Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland 17.130 Menschen an einem Harnblasenkarzinom. Insgesamt tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern etwa dreimal so häufig auf wie bei Frauen (4), wobei Frauen ein deutlich höheres Progressions- und Rezidivrisiko aufweisen (15, 16). Während die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern seit den 1990er Jahren rückläufig sind, verliefen die Raten bei den Frauen weitgehend konstant und auf einem niedrigeren Niveau (4). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 58 % und für Frauen 46 %.

### **Klinische Symptome beim Harnblasenkarzinom**

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die Hämaturie (Blut im Urin); diese kann entweder als Mikrohämaturie, bei der das Blut lediglich mikroskopisch sichtbar ist, oder bereits als Makrohämaturie, bei der die Rotfärbung des Urins mit bloßem Auge sichtbar ist, auftreten. Seltener können auch Harndrang, Pollakisurie und Dysurie auftreten (5, 17). Ursache ist in ca. 40 % der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion (5, 18). Als weitere Ursachen können eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein Carcinoma in situ infrage kommen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind auch Gewichtsverlust und Knochen- oder Flankenschmerzen als Folge der Metastasierung sowie

---

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

Leukozytose, Obstipation, erhöhte Entzündungsparameter und erhöhtes Serumkreatinin zu beobachten (5, 18).

### **Diagnose des Harnblasenkarzinoms**

Es gibt derzeit keine diagnostischen Marker, die verlässlich zur systematischen Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden können. Der Spiegel des Nukleären Matrix Proteins 22 (NMP22) ist zwar bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms erhöht, wird jedoch auch durch bestehende inflammatorische Erkrankungen oder Hämaturie beeinflusst und ist daher bei Vorliegen einer Entzündung des Urogenitaltraktes anfällig für falsch-positive Ergebnisse (5, 19). Bei vorliegender Symptomatik erfolgt die Primärdiagnostik über Urinzytologie und bildgebende Verfahren. Durch die Urinzytologie wird der Urin auf abgeschilferte maligne Urothelzellen untersucht. „High-Grade“-Tumore können durch die Urinzytologie mit größerer Sicherheit festgestellt werden als „Low-Grade“-Tumore (20). Ein negatives Testergebnis schließt zwar mit hoher Sicherheit das Vorhandensein eines „High-Grade“-Urothelkarzinoms aus, jedoch nicht jegliches Urothelkarzinom per se (5). Um andere Krankheitsursachen wie z. B. Harnleiter- oder Nierensteine auszuschließen, wird zudem meist eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt (5). Die Zystoskopie (Blasenspiegelung) ist schließlich die wichtigste Untersuchung und Standard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Im Rahmen der Zystoskopie wird für die Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades eine transurethrale Resektion (TUR) des Harnblasentumors vorgenommen. Während kleinere Tumore (< 1 cm Durchmesser) inklusive eines Teils der darunterliegenden Blasenwand mit Muskulatur komplett entnommen werden, müssen größere Tumore in mehreren Schritten reseziert werden. Hierbei wird neben dem exophytischen Anteil auch die Tumorbasis inklusive der Blasenwandmuskulatur abgetragen und histopathologisch diagnostiziert. Dadurch wird die Beurteilung des Tumors sowie der benachbarten Bereiche im Hinblick auf eine Tumordinfiltration und begleitende Dysplasien ermöglicht (21).

### **Klassifikation und Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms**

Die Stadieneinteilung ist der wichtigste Prognosefaktor und entscheidend für die Wahl der weiteren Therapieoptionen. Als Beispiel für das Urothelkarzinom wird in Tabelle 3-1 die Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms aufgeführt. Die TNM-Klassifikation ist ein standardisiertes Einteilungssystem des Schweregrades einer Tumorerkrankung. Es werden die Ausdehnung/Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), der regionäre Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) bewertet. Die Unterteilung zwischen nicht-muskelinvasiven (oberflächliche Lokalisation der Krebszellen, Stadien pTis, pTa, pT1), muskulinvasiven (Wachstum in die Muskelschicht, Stadien  $\geq$  pT2) und metastasierten (Infiltration umliegender Gewebe und Organe mit Bildung von Fernmetastasen) Karzinomen ist im Hinblick auf die Prognose für die Patient:innen als besonders kritisch zu betrachten. Je tiefer das Karzinom die Schichten der Harnblasenwand infiltriert, umso ungünstiger ist die Prognose für die Patient:innen.



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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem/einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen
M1b	Andere Fernmetastasen
Quelle: (5)	
TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen	

Auf Basis der TNM-Klassifikation wird die Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms vorgenommen (Tabelle 3-2). Entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) erfolgt diese Einteilung in vier Stadien. Die Vorgaben der UICC legen fest, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht.

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

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a T1, T2, T3, T4a	N0 N1	M0 M0
IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b Jedes T	Jedes N Jedes N	M0 M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Quelle: (5)			

Neben dem Tumorstadium wird auch der Tumorgrad, als Maß der Differenzierung, zur Beurteilung der Prognose herangezogen. Anhand der Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) wird ein histopathologisches „Grading“ vorgenommen (siehe Abbildung 3-1). Zusätzlich zur Unterscheidung zwischen papillären urothelialen Neoplasien mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP), „Low-Grade“ und „High-Grade“ papillären urothelialen Karzinomen gemäß der WHO-Einteilung von 2004/2022, wird zur genaueren prognostischen Unterscheidung auch das ältere dreistufige Grading-System der WHO von 1973 verwendet (22). Die Einteilung in „Low-Grade“- und „High-Grade“-Tumore erfolgt auf Basis der genetischen Stabilität bzw. Instabilität des Tumors. Die „Low-Grade“-Tumore sind besser differenziert und haben eine bessere Prognose als „High-Grade“-Tumore mit vielen Atypen. Für die Bestimmung des Tumorgrades wird der am wenigsten differenzierte Anteil des Tumors herangezogen, unabhängig von seinem Anteil am Gesamttumor (5).

1973 system <sup>4</sup>	Papilloma	Grade 1	Grade 2	Grade 3
2004 system <sup>6</sup>	Papilloma	PUNLMP	Low grade	High grade

Abbildung 3-1: Vergleich zwischen dem WHO-Grading System von 1973 und 2004 für papilläre Urothelkarzinome

Quelle: (22)

PUNLMP: Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial; WHO: Weltgesundheitsorganisation

### **Zielpopulation**

Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ist zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen zugelassen (1).

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

Die Zielpopulation umfasst damit erwachsene Patient:innen, die für eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin infrage kommen und eine Primärdiagnose im Stadium IV (metastasierendes Urothelkarzinom) erhalten haben oder deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet. Patient:innen in diesem Stadium haben ein muskelinvasives Karzinom, das bereits die Basalmembran durchbrochen hat, in andere Organe eingedrungen ist und Metastasen in Lymphknoten oder Fernmetastasen verursacht hat. Für diese Patient:innen ist eine kurative Behandlung nur in Ausnahmefällen angezeigt, weshalb vornehmlich ein palliatives Therapieziel infrage kommt.

### 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.*

Während 75 % der Patient:innen ein nicht-invasives Harnblasenkarzinom aufweisen, wird bei 25 % der Patient:innen ein invasives oder metastasierendes Karzinom festgestellt (22). Die Invasivität des Urothelkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose lässt einen Rückschluss auf die zu erwartende Prognose der Patient:innen im Krankheitsverlauf zu. Auch die Wahl der nachfolgenden Therapien unterscheidet sich beim nicht-invasiven und beim invasiven Harnblasenkarzinom.

Die Behandlung der nicht-invasiven Karzinome erfolgt mit kurativer Intention durch chirurgische Resektion. Durch die im Verlauf der Diagnostik vorgenommene TUR wird der Tumor vollständig entfernt. Bei Patient:innen mit mittlerer und hoher Risikokonstellation wird eine Nachresektion 4-6 Wochen nach der primären TUR empfohlen. Bei folgenden Konstellationen sollte eine Nachresektion vorgenommen werden (5):

- Tumore, bei denen die primäre TUR inkomplett war,
- wenn in der initialen TUR kein Muskelgewebe im histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer bei pTa Low-Grade,
- bei pT1-Tumoren oder
- bei allen High-Grade-Tumoren, mit Ausnahme der Patient:innen mit primären Carcinoma in situ (pTis).

Patient:innen mit einem Low-Risk nicht-muskelinvasiven Tumor werden nach der TUR mit einer einmaligen Chemotherapie-Früheininstallation behandelt. Bei Patient:innen mit Intermediate- und High-Risk nicht-muskelinvasiven Tumoren wird eine Bacillus-Calmette-

Guérin (BCG)-Instillationstherapie empfohlen. Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und einen Progress erfolgt bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen anhand der von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgeschlagenen Kriterien (Anzahl der Tumore, Tumorgöße, vorhergehende Rezidivfrequenz, T-Kategorie, Carcinoma in situ, Tumorgrad) (17, 23). Mit der Anzahl der Tumoren, der Tumorgöße und einer kürzeren Rezidivzeit eines vorherigen Befalls steigt der Punkte-Score und damit die Wahrscheinlichkeit für Rezidiv sowie für einen Progress (17). Bei Hochrisikopatient:innen mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko aufweisen, kommt zudem unter bestimmten Bedingungen die Frühzystektomie, die radikale Entfernung der Blase, in Betracht. Als Hochrisikopatient:innen gelten dabei Patient:innen mit (5):

- multifokalem und/oder > 3 cm messendem pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat,
- pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom im TUR-Präparat mit begleitendem Carcinoma in situ,
- dem Befund eines pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat nach BCG-Induktionstherapie in der Dreimonatskontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht oder
- dem Rezidiv eines pT1 High-Grade/G3 nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Trotz der guten Behandlungsoptionen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms rezidivieren ca. 70 % der Patient:innen nach ausschließlicher Behandlung mit TUR und 25 % progredieren in ein höheres Tumorstadium (23).

Die Prognose der Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist deutlich schlechter und es stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Für das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom bildet die radikale Zystektomie in Verbindung mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie die Standardtherapie mit kurativer Intention (5). Das 5-Jahres-Überleben für die Patient:innen liegt bei maximal 66 % (24). Ca. 30 % der Patient:innen mit einem lokal begrenzten, muskelinvasiven Urothelkarzinom erfahren nach der radikalen Zystektomie einen Progress (25). Nach alleiniger radikaler Zystektomie liegt die krankheitsspezifische Überlebensrate bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Tumoren und Lymphknotenmetastasen bei nur noch 16,7 % (26).

In den meisten Fällen weisen die Patient:innen zum Zeitpunkt des Progresses auch Fernmetastasen auf. Darüber hinaus sind bereits 8,9 % der Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose im Krankheitsstadium IV (27) (siehe Abschnitt 3.2.4). Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien konnten bei Patient:innen mit metastasierendem Urothelkarzinom nur mediane Überlebenszeiten von 3-6 Monaten beobachtet werden (28, 29). Als Standardtherapie hatte sich v. a. in den 1980er Jahren die Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) entwickelt, welches das mediane Überleben moderat im Vergleich zu

Cisplatin alleine verlängerte (12,5 Monate vs. 8,2 Monate), jedoch mit einer höheren Toxizität insbesondere mit Leukopenie, Mukositis, granulozytopenischem Fieber und medikamentenbedingter Mortalität verbunden war (30). Durch weitere Zweifach- und Dreifachkombinationschemotherapien konnten in der Erstlinientherapie die medianen Überlebenszeiten für die Patient:innen auf bis zu 16 Monaten verlängert werden (31-33). Mittlerweile hat sich die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin als Standard etabliert, da diese im Vergleich zu MVAC bzw. Hochdosis MVAC (mit zusätzlicher begleitender Gabe von Granulozyten-stimulierenden Faktoren) ein günstigeres Toxizitätsprofil aufweist. Es besteht für dieses Patientenkollektiv jedoch weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, welche ein längeres Überleben bei guter Verträglichkeit bieten.

Diese Überlebenszeiten wurden zudem nur bei Patient:innen erreicht, die für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind. Für 30-50 % der Patient:innen ist jedoch eine Cisplatin-basierte Therapie aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch Raucheranamnese, Alter oder Problemen im Harnbereich ungeeignet. Gemäß S3-Leitlinie erfüllen diese Patient:innen mindestens eines der folgenden Kriterien (5):

- WHO oder Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von  $\geq 2$ , oder Karnofsky-Leistungsstatus  $\leq 70$  %,
- Kreatinin-Clearance (gerechnet oder gemessen)  $\leq 60$  ml/min,  
(bei reduzierter Kreatinin-Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden),
- Hörverlust in der Audiometrie ( $\geq$  Grad 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4),
- Periphere Neuropathie ( $\geq$  Grad 2 CTCAE Version 4) oder
- New York Heart Association (NYHA)-Klasse  $> III$  Herzinsuffizienz.

Für diese Patient:innen hat sich mittlerweile eine Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin als Standard etabliert. Aufgrund der besseren Verträglichkeit von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin wurden in der Studie EORTC 30986 die Chemotherapien Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin und Methotrexat in Kombination mit Carboplatin und Vinblastin bei therapienaiven Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $< 60$  ml/min) und/oder einem WHO-Leistungsstatus von 2 verglichen (34). Die beiden Therapieregime unterschieden sich nicht statistisch signifikant in ihrer Wirksamkeit, die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin war jedoch weniger toxisch. In der Population der Patient:innen, in der beide Kriterien für die Nicht-Eignung für die Cisplatin-Therapie zutrafen, wurden allerdings im Vergleich zur Gesamtpopulation schlechtere Überlebenszeiten beobachtet (34). Die Kombination Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Deutschland zugelassen, jedoch über die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als Off-Label-Use ordnungsfähig (35). Für die Population der Cisplatin ungeeigneten Patient:innen besteht demnach weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

---

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

Als Alternative zu Chemotherapien besteht darüber hinaus für Patient:innen mit einem Programmed Cell Death-Ligand (PD-L)1-positiven Tumor auch die Möglichkeit, Pembrolizumab oder Atezolizumab bei Nichteignung für Cisplatin zu erhalten (5). Zudem wird Pembrolizumab auch erfolgreich in der klinischen Praxis zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen (5, 21, 36).

Seit Kurzem ist zudem Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen (37). Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt Avelumab in ihrer Leitlinie zum muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinom als Erhaltungstherapie bei Patient:innen mit vollständigem oder teilweisen Ansprechen oder stabiler Erkrankung nach 4–6 Zyklen platin-basierter Chemotherapie (21). In der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 konnte Avelumab das Gesamtüberleben im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) von 14 auf 21 Monate verlängern, wenn die Therapie innerhalb von 10 Wochen nach Abschluss von 4–6 Zyklen Gemcitabin und Cisplatin oder Carboplatin begonnen wurde (38).

Die relativ kurze Überlebensdauer bei bestehenden Erstlinientherapien in Verbindung mit der Tatsache, dass viele Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine anschließende Therapie ablehnen oder aufgrund der hohen Sterblichkeit nicht in der Lage sind, eine solche zu erhalten, verdeutlicht den weiterhin bestehenden Bedarf an verträglichen Erstlinien-Behandlungsoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern und die Lebensqualität erhalten (39-41).

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann dieser therapeutische Bedarf bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom gedeckt werden. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Zytotoxische T-Zellen erkennen dadurch die Tumorzellen und es erfolgt eine spezifische körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor (1). Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung von verschiedenen onkologischen Erkrankungen gezeigt werden (1). Enfortumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus einem monoklonalen Antikörper gegen das im Tumorgewebe vermehrt exprimierte Oberflächenprotein Nectin4 und dem Mikrotubuli-hemmenden Zytostatikum MMAE (Monomethyl Auristatin E) (42). Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin bietet sowohl Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, als auch solchen, die für eine derartige Therapie nicht geeignet sind, eine effektive Therapie.

Auf Basis der Ergebnisse der Studie KEYNOTE A39 wird die Kombination aus Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin bereits jetzt in internationalen Leitlinien empfohlen. So bezeichnen die European Association of Urology (EAU) und die European Society for Medical Oncology (ESMO) die Therapie mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin in ihren aktuellsten Leitlinien als präferiertes Therapieregime bei fortgeschrittenem oder

metastasierendem Urothelkarzinom unabhängig von der Platin-Eignung und damit als neuen Behandlungsstandard für Patient:innen, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind (21, 43). Die Studie KEYNOTE A39 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom gegenüber dem Therapiestandard Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin untersucht. In der Studie zeigte sich eine sehr deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin gegenüber dem Vergleichsarm unabhängig von der Cisplatin-Eignung. In der Intention-To-Treat (ITT)-Population zeigten sich sowohl bei der Patient:innenpopulation, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, als auch bei der, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, erhebliche und statistisch signifikante Vorteile und damit bisher nicht erreichte und klinisch bedeutsame Verbesserungen des Gesamtüberlebens. In der Subpopulation Cisplatin geeigneter Patient:innen zeigte sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von mehr als 13 Monaten im Vergleich zur zVT (31,54 Monate im Vergleich zu 18,37 Monaten). Die mediane Überlebenszeit für die Patient:innenpopulation, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist, wurde im Interventionsarm nicht erreicht und liegt im Kontrollarm bei 12,91 Monaten. Neben weiteren erheblichen Verbesserungen im Progressionsfreien Überleben sowie der Krankheitssymptomatik ist die Kombination aus Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin zugleich eine verträgliche Therapieoption für beide Subpopulationen.

Damit bietet Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin eine effektive Alternative als Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, um den hohen therapeutischen Bedarf zu decken und stellt bereits jetzt den neuen Therapiestandard dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Den umfassendsten Überblick zu epidemiologischen Maßzahlen der Tumore der Harnorgane bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (6). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten beim Harnblasenkarzinom und das mittlere Erkrankungsalter wurde zudem

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

die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 herangezogen (4). Mit Ausnahme der Harnblase liegen für Tumore der Harnorgane nur Angaben zur Inzidenz in Deutschland vor; Angaben zur Prävalenz fehlen für diese – in Deutschland sehr selten auftretenden – Tumore (6). Angaben zu Veränderungen der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre werden daher zum Harnblasenkarzinom dargestellt. Diese Zahlen stellen einerseits eine Überschätzung dar, da unter ICD-10 C67 auch Diagnosen kodiert sein können, bei denen es sich nicht um ein Urothelkarzinom handelt (siehe Abschnitt 3.2.1), andererseits kann auch eine Unterschätzung vorliegen, da das Urothelkarzinom auch in anderen Harnorganen, wie dem Nierenbecken (ICD-10 C65), dem Harnleiter (ICD-10 C66) oder sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorganen (ICD-10 C68) vorkommen kann. Da das Urothelkarzinom am häufigsten in der Harnblase vorgefunden wird, seltener in Harnleiter oder Nierenbecken und da der Großteil aller Harnblasenkarzinome Urothelkarzinome sind, stellen die hier gemachten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen trotz der erwähnten Unschärfe eine gute Schätzung der Gesamtheit aller Urothelkarzinome dar.

Die Bestimmung der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgt unter Einschränkung der Patient:innen mit Harnblasenkarzinom auf jene mit Urothelkarzinom. Zudem werden die Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom der anderen Harnorgane geschätzt und entsprechend berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2019 erkrankten etwa 17.969 Personen an einem Harnblasenkarzinom, wobei etwa drei Viertel davon Männer waren (Männer: 13.222; Frauen: 4.747) (6, 27). Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66), und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind vergleichsweise selten (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-68) für Deutschland

Diagnose (ICD-10)		2017		2018		2019	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Inzidenz</b>							
Neuerkrankungen	Nierenbecken (C65)	504	773	541	800	527	756
	Harnleiter (C66)	255	457	255	446	254	451
	Harnblase (C67)	4.575	12.339	4.702	13.337	4.747	13.222
	Sonst. Harnorgane (C68)	221	503	276	470	175	386
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	1,2	1,9	1,3	2,0	1,3	1,8
	Harnleiter (C66)	0,6	1,1	0,6	1,1	0,6	1,1
	Harnblase (C67)	10,9	30,3	11,2	32,6	11,3	32,2
	Sonst. Harnorgane (C68)	0,5	1,2	0,7	1,1	0,4	0,9



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

Diagnose (ICD-10)		2017		2018		2019	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,6	1,1	0,6	1,2	0,6	1,1
	Harnleiter (C66)	0,3	0,7	0,3	0,6	0,3	0,6
	Harnblase (C67)	5,4	18,2	5,5	19,3	5,4	19,0
	Sonst. Harnorgane (C68)	0,2	0,7	0,3	0,7	0,2	0,5
<b>Mittleres Erkrankungsalter</b>							
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	Harnblase (C67)	76	75	76	75	77	75
<b>Mortalität</b>							
Sterbefälle	Nierenbecken (C65)	77	118	77	84	67	86
	Harnleiter (C66)	44	72	36	86	31	70
	Harnblase (C67)	1.858	3.848	1.840	3.862	1.814	3.824
	Sonst. Harnorgane (C68)	1.225	2.787	1.303	2.921	1.352	3.080
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
	Harnleiter (C66)	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2
	Harnblase (C67)	4,4	9,4	4,4	9,4	4,3	9,3
	Sonst. Harnorgane (C68)	2,9	6,8	3,1	7,1	3,2	7,5
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	Harnleiter (C66)	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
	Harnblase (C67)	1,8	5,2	1,7	5,1	1,6	5,0
	Sonst. Harnorgane (C68)	1,3	3,9	1,3	4,0	1,4	4,1
<b>Prävalenz</b>							
5-Jahres-Prävalenz	Harnblase (C67)	12.044	38.228	12.010	38.773	12.135	39.139
<b>Überlebensraten</b>							
Absolute Überlebensrate <sup>d,e</sup>	<b>nach 5 Jahren</b>		<b>nach 10 Jahren</b>				
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>			
	2017-2018	40 (35–47)	47 (44–51)	27 (23–34)	31 (29–32)		
2019-2020	37 (31-48)	45 (42-54)	27 (23-32)	29 (26-38)			
Relative Überlebensrate <sup>e</sup>							
	2017-2018	48 (43–58)	59 (56–64)	42 (36–55)	51 (50–54)		
	2019-2020	46 (38–58)	58 (53–67)	43 (35–50)	50 (44–62)		
<p>a: Je 100.000 Personen</p> <p>b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)</p> <p>c: Median</p> <p>d: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.</p> <p>e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)</p>							

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

Diagnose (ICD-10)	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Quellen: (4, 6, 27, 44)						
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Sonst. Harnorgane: Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane						

Beim Auftreten eines Harnblasenkarzinoms zeigen sich ausgeprägte geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So tritt das Harnblasenkarzinom bei Männern deutlich häufiger auf als bei Frauen. In Deutschland ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste Tumor bei Männern und der dreizehnhäufigste bei Frauen (4). Auch von Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66), und bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) sind Männer häufiger betroffen als Frauen (6, 27). Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen mit Harnblasenkarzinom an (siehe Abbildung 3-2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern bei über 70 Jahren (4). Bei den wenigen Tumoren der Harnblase im Kindes- und Jugendalter handelt es sich in der Regel um mesenchymale Tumore, meist Rhabdomyosarkome. Urothelkarzinome der Harnblase sind vor dem 20. Lebensjahr extrem selten (5).

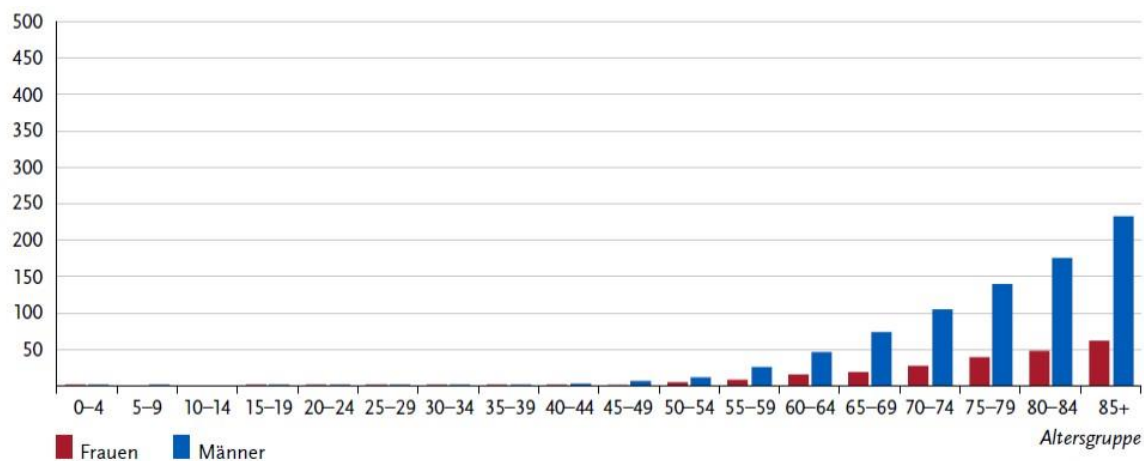


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2019-2020

Quelle: (4)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Seit Ende der 1990er Jahre ist eine deutliche Verringerung der altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern zu beobachten. Diese Entwicklung ist wahrscheinlich auf eine Verringerung des Tabakkonsums oder auch einer geringeren beruflichen Exposition krebserregender Stoffe zurückzuführen. Bei den Frauen hingegen zeigt sich eine im Vergleich zu den Männern deutlich niedrigere sowie konstante altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate (4). Abbildung 3-3 verdeutlicht den Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (4).

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

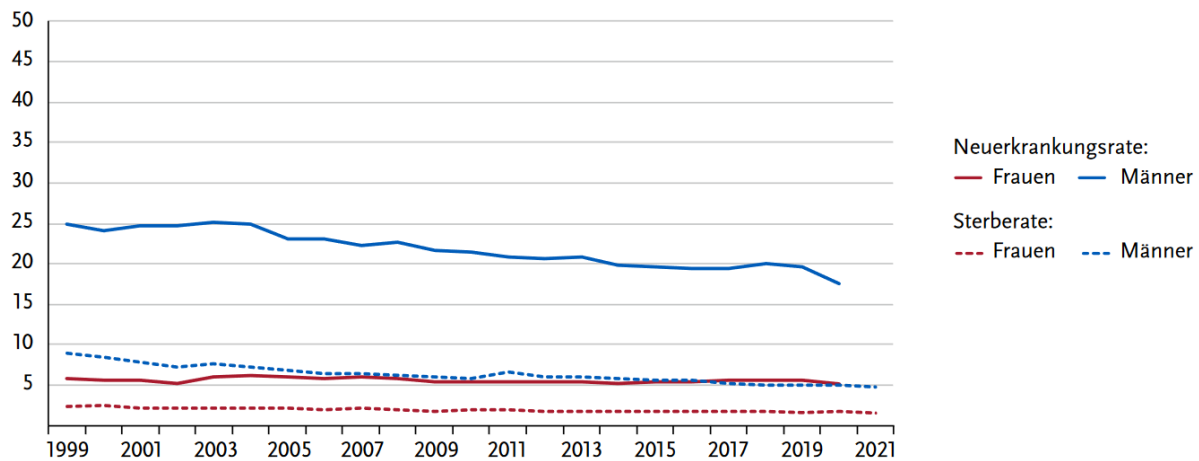


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 1999-2020/2021, gemäß Bevölkerungsstandard Europa-Standard (alt, 1976)

Quelle: (4)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

### Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2019 betrug in Deutschland die 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom bei den Männern 39.139 und bei den Frauen 12.135. Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 51.274. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2019) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind (6). Für andere Tumore der Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68) liegen keine Angaben zur Prävalenz in Deutschland vor (6).

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

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms sind bei den Männern seit den 1990er Jahren deutlich rückläufig (4), in den letzten Jahren haben sich diese jedoch stabilisiert (6, 27). Bei den Frauen blieben die Neuerkrankungsraten über die Jahre weitgehend konstant (4). Es ist daher auch für die nächsten fünf Jahre zu erwarten, dass die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung auf einem konstanten Niveau bleiben. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass diese Entwicklung für die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erwarten ist. Für die Abschätzung der Entwicklung in den nächsten fünf Jahren (2024-2029) wird die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz der Harnblasenkarzinom (C67), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019, zusammen mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl berechnet (siehe Tabelle 3-4). Zudem wird ergänzend die Abschätzung der Entwicklung in den nächsten fünf Jahren (2024-2029) für die Fallzahl der Inzidenz der Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Harnleiters (C66), der bösartigen

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

Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) sowie der für die ICD-Diagnosen C65 bis C68 dargestellt. Diese wurden ebenfalls basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019, zusammen mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl, berechnet (Tabelle 3-5, Tabelle 3-6, Tabelle 3-7, Tabelle 3-8). Für andere Tumore der Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68) liegen keine Angaben zur Prävalenz in Deutschland vor (6), aus diesem Grund wurde nur die Entwicklung der Inzidenz berechnet und entsprechend dargestellt.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
<b>Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019</b>	weiblich		10,9	4.517	29,7	12.392
	männlich		30,9	12.386	96,1	38.706
<b>2024</b>	weiblich	42.980		4.673		12.785
	männlich	41.598		12.843		39.961
<b>2025</b>	weiblich	43.043		4.680		12.803
	männlich	41.646		12.857		40.006
<b>2026</b>	weiblich	43.093		4.685		12.818
	männlich	41.684		12.869		40.043
<b>2027</b>	weiblich	43.130		4.689		12.829
	männlich	41.709		12.877		40.067
<b>2028</b>	weiblich	43.153		4.692		12.836
	männlich	41.723		12.881		40.080
<b>2029</b>	weiblich	43.163		4.693		12.839
	männlich	41.724		12.881		40.082

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (27, 45), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000

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

Tabelle 3-5 Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des Nierenbeckenkarzinoms (ICD-10 C65) für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	Inzidenz (Fallzahl)
<b>Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019</b>	weiblich		1,4	561,4
	männlich		2,0	793,5
<b>2024</b>	weiblich	42.980		582
	männlich	41.598		821
<b>2025</b>	weiblich	43.043		583
	männlich	41.646		822
<b>2026</b>	weiblich	43.093		584
	männlich	41.684		822
<b>2027</b>	weiblich	43.130		584
	männlich	41.709		823
<b>2028</b>	weiblich	43.153		585
	männlich	41.723		823
<b>2029</b>	weiblich	43.163		585
	männlich	41.724		823

a:Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (27, 45), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung.

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000.

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

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des Harnleiterkarzinoms (ICD-10 C66) für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	Inzidenz (Fallzahl)
<b>Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019</b>	weiblich		0,6	256,7
	männlich		1,1	454,4
<b>2024</b>	weiblich	42.980		262
	männlich	41.598		476
<b>2025</b>	weiblich	43.043		262
	männlich	41.646		477
<b>2026</b>	weiblich	43.093		262
	männlich	41.684		477
<b>2027</b>	weiblich	43.130		263
	männlich	41.709		478
<b>2028</b>	weiblich	43.153		263
	männlich	41.723		478
<b>2029</b>	weiblich	43.163		263
	männlich	41.724		478

a:Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (27, 45), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung.

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000.

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

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) (ICD-10 C68) für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	Inzidenz (Fallzahl)
<b>Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019</b>	weiblich		0,6	223,3
	männlich		1,1	450,9
<b>2024</b>	weiblich	42.980		238
	männlich	41.598		454
<b>2025</b>	weiblich	43.043		239
	männlich	41.646		454
<b>2026</b>	weiblich	43.093		239
	männlich	41.684		455
<b>2027</b>	weiblich	43.130		239
	männlich	41.709		455
<b>2028</b>	weiblich	43.153		239
	männlich	41.723		455
<b>2029</b>	weiblich	43.163		239
	männlich	41.724		455

a:Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (27, 45), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung.

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000.

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

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz ICD C65-C68 für Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	Inzidenz (Fallzahl)
<b>Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019</b>	weiblich		13,4	5.558,0
	männlich		35,1	14.084,6
<b>2024</b>	weiblich	42.980		5.755
	männlich	41.598		14.593
<b>2025</b>	weiblich	43.043		5.764
	männlich	41.646		14.610
<b>2026</b>	weiblich	43.093		5.771
	männlich	41.684		14.623
<b>2027</b>	weiblich	43.130		5.776
	männlich	41.709		14.632
<b>2028</b>	weiblich	43.153		5.779
	männlich	41.723		14.637
<b>2029</b>	weiblich	43.163		5.780
	männlich	41.724		14.638

a:Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen (27, 45), basierend auf dem Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2019 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung.

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000.

### 3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patient:innen in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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



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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	Cisplatin geeignet: Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	1.180–1.742	1.027–1.515
	Cisplatin ungeeignet: Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	708–1.244	616–1.082
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde um „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“ erweitert (1). MSD folgt der im vorherigen Verfahren vorgenommenen Herleitung der Zielpopulation unter der Berücksichtigung der Aktualität bzw. Verfügbarkeit der verwendeten Quellen sowie des Anwendungsgebietes (46).

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3-4.

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

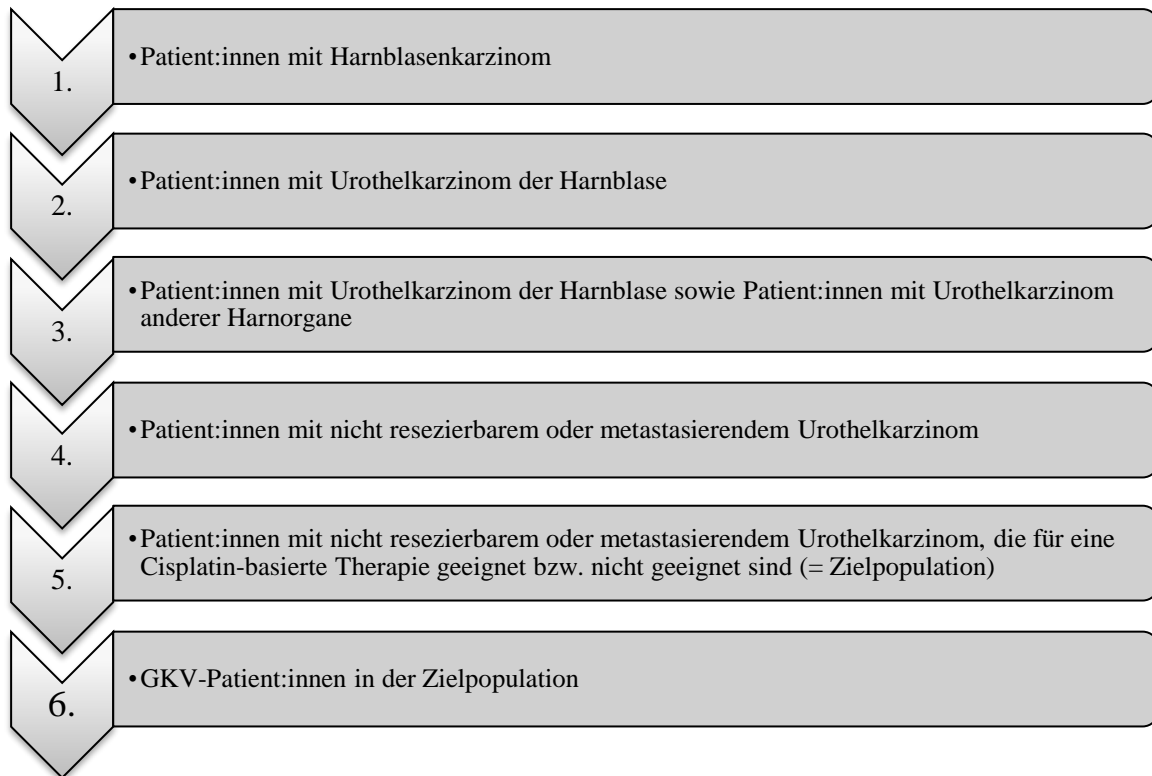


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 1. Anzahl der Patient:innen mit Harnblasenkarzinom

Die in Tabelle 3-4 aufgeführte, für das Jahr 2024 errechnete, Anzahl an Neuerkrankungen – 17.516 Patient:innen – wird im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation in den Schritten 2-6 verwendet.

### 2. Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase

Der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der Harnblase kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Zwölf epidemiologische Krebsregister liefern Informationen zur Verteilung des Urothelkarzinoms bei Tumoren der Harnblase (siehe Tabelle 3-10). Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird der Mittelwert der in diesen Registern berichteten Anteile als Näherung herangezogen. Demnach wird von einem Anteil des Urothelkarzinoms von 79,73 % an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome ausgegangen. Der verbleibende Anteil an Harnblasenkarzinomen beinhaltet Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Sarkome, kleinzellige/neuroendokrine Karzinome, sonstige Malignome und weitere unspezifische/ungenau bezeichnete Karzinome.

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

Tabelle 3-10: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase

Krebsregister (Quelle)	Berichtsjahr(e)	Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle
Nordrhein-Westfalen (47)	2019	73,47 %
Hessen (48)	2020	92,26 %
Bremen <sup>a</sup> (49)	2009-2011	93,46 %
Bayern (50)	2019	94,37 %
Niedersachsen (51)	2017-2018	87,80 %
Rheinland-Pfalz (52)	2020	99,06 %
Schleswig-Holstein (53)	2015-2017	89,31 %
Sachsen (54)	2021	42,66 %
Mecklenburg-Vorpommern (55)	2021	71,32 %
Sachsen-Anhalt (56)	2019	79,26 %
Berlin (57)	2017	54,59 %
Brandenburg (57)	2017	71,96 %
<b>Mittelwert</b>		79,73 %
a: Der Bericht aus 2014 wurde herangezogen, da der Bericht aus 2016 keine Zahlen zum Anteil an Urothelkarzinomen beinhaltet		

Einige Krebsregister geben den Anteil von Neuerkrankungen, die eine entsprechende Histologie (Übergangszellkarzinome) aufweisen, nur zusammen mit den Diagnosen Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhalten der Harnblase (ICD-10 D41.4) oder Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (ICD-10 D09.0) an. Dies führt in diesem Schritt zu einer Überschätzung der Zahl der Patient:innen mit einem Urothelkarzinom (47, 49-54, 56, 57). Die alleinige Betrachtung des Auftretens von Urothelkarzinomen der Harnblase würde zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Im Folgenden wird der Anteil an Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnorgane mit Ausnahme der Harnblase geschätzt, um eine bessere Näherung an die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erhalten.

### 3. Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase sowie Patient:innen mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane

Für die prozentualen Anteile an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65), des Harnleiters (C66) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) finden sich keine Angaben in deutschen Krebsregistern.

In einer von Swartz et al. publizierten epidemiologischen Studie zur Inzidenz des Harnröhrenkarzinoms (C68) in den USA lag bei 54,98 % der Patient:innen (888 von 1.615 Patient:innen) ein Urothelkarzinom vor (58). Das Projekt „RARECARE“ macht Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz seltener Krebsleiden in Europa. Hierbei werden

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

populationsbezogene Krebsregisterdaten europäischer Patient:innen herangezogen, deren Erkrankungen zwischen 1995 und 2002 diagnostiziert wurden (59). Der prozentuale Anteil des Urothelkarzinoms beim Harnröhrenkarzinom (C68), wurde in diesem Projekt auf 65,68 % geschätzt (2.819 von 4.292 Patient:innen). Die ICD-10-Diagnose C68 beinhaltet neben dem Harnröhrenkarzinom bösartige Neubildungen der Harnorgane, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C64-C67 klassifiziert werden kann, sowie bösartige Neubildungen nicht näher bezeichneter Harnorgane. Für die Anteile des Urothelkarzinoms an der Diagnose C68 wurden keine Publikationen identifiziert. Im Folgenden werden deshalb für den Anteil des Urothelkarzinoms an C68 die Angaben zum Harnröhrenkarzinom herangezogen (59). In einer aktuelleren epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2021 zur Inzidenz des Harnröhrenkarzinoms (C68) in den USA, wurden im Zeitraum von 2004 bis 2016 1.907 Fälle registriert. Von diesen Fällen wurden 1.009 Fälle als Urothelkarzinom klassifiziert. Dies ergibt einen prozentualen Anteil von 52,91 % (60).

Der Anteil an Patient:innen mit Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65) und Harnleiters (C66) wurde mit 92,33 % (46.368 von 50.222 Patient:innen) angegeben (59). In einer weiteren Studie, die in den USA durchgeführt wurde, lag der prozentuale Anteil an Urothelkarzinom des Nierenbeckens- (C65) und Harnleiterkarzinoms (C66) bei 96,62 % (458 von 474 Patient:innen) (61). Getrennte Angaben für Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom konnten nicht identifiziert werden.

Publizierte prozentuale Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnorgane mit Ausnahme der Harnblase sind in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane

<b>Bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10)</b>	<b>Anzahl Patient:innen mit Karzinom der Harnorgane</b>	<b>Patient:innen mit Urothelkarzinom n (%)</b>
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	1.615	888 (54,98 %) (58)
	4.292	2.819 (65,68 %) (59)
	1.907	1.009 (52,91 %) (60)
	<b>7.814</b>	<b>4.716 (60,35 %)</b>
Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66)	474	458 (96,62 %) (61)
	50.222	46.368 (92,33 %) (59)
	<b>50.696</b>	<b>46.826 (92,37 %)</b>
Quelle: (27) ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl der Patient:innen		

Für die Herleitung des Anteils an Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnorgane werden die an das RKI gemeldeten Neuerkrankungen im Jahr 2019 zum Harnblasenkarzinom, Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66), sowie der sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgane (C68) herangezogen (siehe Tabelle 3-3). Mithilfe der jeweiligen prozentualen

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

Anteile an Urothelkarzinomen kann der Anteil an Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Tumore der Harnorgane geschätzt werden (siehe Tabelle 3-12). Für die Gesamtheit der Urothelkarzinome kann demnach ein Anteil von 86,82 % an Harnblasenkarzinom, 11,13 % an Karzinom des Harnleiters und Nierenbeckens und 2,05 % an Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane angenommen werden.

Die unter Schritt 2 berechnete Anzahl an Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase stellt demnach 86,82 % der Gesamtheit der Urothelkarzinome dar. Diese Anzahl an Patient:innen wird im Folgenden auf 100 % hochgerechnet, um auch Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der anderen Harnorgane zu berücksichtigen.

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnorgane

	Harnblase (C67)	Nieren- becken (C65)	Harnleiter (C66)	Sonstige nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Tumore der Harnorgane (C65-C68)
Inzidenz 2019 (Fallzahl)	17.969	1.283	705	561	20.518
		1.988			
Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom	79,73 % (Tabelle 3-10)	92,37 % (Tabelle 3-11)		60,35 % (Tabelle 3-11)	-
Geschätzte Fallzahl Urothelkarzinom	14.327	1.836		339	16.502
Prozentualer Anteil an der Gesamtheit aller Tumore der Harnorgane (C65-C68)	86,82 %	11,13 %		2,05 %	100 %
Quelle: (27)					

#### 4. Anzahl der Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom

##### 4a) Patient:innen im Stadium IV nach Erstdiagnose

Patient:innen mit metastasierendem Urothelkarzinom werden dem Stadium IV zugeteilt. Der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV wird mittels der Auswertungen in verschiedenen Krebsregistern berechnet (siehe Tabelle 3-13). Gemäß der aktuellen ICD-10-Klassifikation werden in situ Tumore (Tis) und nicht-invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert (3) und sind demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten. Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase (ICD-10 D41.4) oder Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (ICD-10 D09.0) werden jedoch in Krebsregistern oftmals ergänzend dargestellt. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patient:innen im Stadium 0 daher nicht berücksichtigt. Der so berechnete Anteil an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium IV lag im Durchschnitt bei 8,9 % (siehe Tabelle 3-13) (27). Dieser Wert wird für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3-16 herangezogen.

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

Tabelle 3-13: Prozentuale Verteilung der Stadien

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium
Krebsregister Bremen (49)	2009-2011	Stadium I: 1,0 % Stadium II: 0,6 % Stadium III: 0,3 % <b>Stadium IV: 17,1 %</b> Ohne Angabe: 81,0 %
Krebsregister Hessen (48)	2016-2020	Stadium I: 33,7 % Stadium II: 27,6 % Stadium III: 17,3 % <b>Stadium IV: 11,1 %</b> Ohne Angabe: 10,3 %
Krebsregister Rheinland-Pfalz (52)	2020	Stadium I: 14,3 % Stadium II: 7,3 % Stadium III: 6,4 % <b>Stadium IV: 2,6 %</b> Ohne Angabe: 69,0 %
Krebsregister Schleswig-Holstein (53)	2015-2017	Stadium I: 16,5 % Stadium II: 13,1 % Stadium III: 7,0 % <b>Stadium IV: 15,6 %</b> Ohne Angabe: 47,8 %
Krebsregister Berlin (57)	2018	Stadium I: 30,3 % Stadium II: 10,3 % Stadium III: 7,0 % <b>Stadium IV: 4,3 %</b> Ohne Angabe: 48,1 %
Krebsregister Brandenburg (57)	2018	Stadium I: 37,8 % Stadium II: 26,5 % Stadium III: 17,4 % <b>Stadium IV: 5,7 %</b> Ohne Angabe: 12,7 %
Krebsregister Sachsen (54)	2021	Stadium I: 32,5 % Stadium II: 31,9 % Stadium III: 17,3 % <b>Stadium IV: 7,5 %</b> Ohne Angabe: 47,8 %
Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (55)	2021	Stadium I: 32,4 % Stadium II: 25,0 % Stadium III: 10,8 % <b>Stadium IV: 10,3 %</b> Ohne Angabe: 21,6 %

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

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium
Krebsregister Sachsen-Anhalt (56)	2019	Stadium I: 31,3 % Stadium II: 21,4 % Stadium III: 15,5 % <b>Stadium IV: 6,2 %</b> Ohne Angabe: 25,6 %
Mittelwerte		Stadium I: 25,5 % Stadium II: 18,2 % Stadium III: 11,0 % <b>Stadium IV: 8,9 %</b> Ohne Angabe: 40,4 %
Quelle: (27)		

#### **4b) Patient:innen im Stadium IV nach kurativer Behandlung**

Neben den Patient:innen, die im Jahr 2024 neu im Stadium IV diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab auch Patient:innen geeignet, die im Vorjahr mit einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet. Zur Abschätzung der Anzahl dieser Patient:innen werden zunächst die in Tabelle 3-13 berechneten Anteile an Patient:innen im Stadium I bzw. II und III auf die Gesamtzahl der berechneten Neuerkrankungen im Jahr 2024 (17.516 Patient:innen, siehe Tabelle 3-4) bezogen. Im Jahr 2024 gab es demnach geschätzte 4.472 Patient:innen mit Urothelkarzinom im Stadium I. Bei Patient:innen im Stadium I lässt sich der Tumor üblicherweise durch die TUR entfernen, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorprogression innerhalb eines Jahres nach einer TUR mit 1-17 % angegeben wird (23). Unter den Annahmen, dass bei allen Patient:innen mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird, kann von einer Tumorprogressions-Wahrscheinlichkeit von 1-17 % ausgegangen werden (23). Demnach schreitet bei 45-760 Patient:innen die Erkrankung zu einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom im Stadium II-IV fort. Als Standardtherapie für diese Patient:innen wird die radikale Zystektomie eingesetzt (62).

Der Anteil an Patient:innen mit Tumorprogression nach einer radikalen Zystektomie wird aus der von Hautmann et al. publizierten Studie entnommen. In dieser retrospektiven Studie wurden 788 Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, analysiert. In 17,9 % der Patient:innen traten nach dem Eingriff Fernmetastasen auf (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) (25). Im Folgenden wird daher angenommen, dass bei 17,9 % der Patient:innen im Stadium II und III die Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet. Somit ergeben sich zusätzlich zu den im Jahr 2024 im Stadium IV diagnostizierten Patient:innen insgesamt 923-1.051 Patient:innen (siehe Tabelle 3-14), für die im Jahr 2024 eine Therapie mit Pembrolizumab geeignet wäre.

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

Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen mit Harnblasenkarzinom im Stadium IV nach kurativer Behandlung

	Anzahl an Patient:innen	Progressions-Wahrscheinlichkeit	Anzahl an Patient:innen mit fortschreitender Erkrankung nach Therapie (Min-Max)
aus Stadium I	4.472 <sup>a</sup>	1-17 %	45–760
aus Stadium I-II/III	5.113 <sup>b</sup>	17,9 %	923–1.051

a: 25,5 % (siehe Tabelle 3-13) aller Neuerkrankungen im Jahr 2024 (17.516 Patient:innen, siehe Tabelle 3-4).  
b: 29,2 % (siehe Tabelle 3-13) aller Neuerkrankungen im Jahr 2024 (17.516 Patient:innen, siehe Tabelle 3-4) plus 45-760 Patient:innen mit fortschreitender Erkrankung nach transurethraler Resektion im Stadium I.

Neben den hier genannten Patient:innen, deren Erkrankung trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet, können auch wenige nicht resezierbare Patient:innen im Stadium III für eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin geeignet sein. Da keine konkrete Verteilung der einzelnen Diagnosestadien innerhalb des Stadiums III identifiziert wurden, kann dies eventuell zu einer leichten, aber nicht quantifizierbaren Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Die Berücksichtigung aller Patient:innen im Stadium III würde allerdings zu einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahlen führen.

#### **5a&b) Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet bzw. nicht geeignet sind (=Zielpopulation)**

Gemäß S3-Leitlinie eignen sich 30 % bis 50 % der Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie (5). Entsprechend wurde von einem Anteil von 50 % bis 70 % Patient:innen ausgegangen, die sich für eine Cisplatin-basierte Therapie eignen. Dies ergibt eine Spanne von 1.180-1.742 Patient:innen, die sich für eine Cisplatin-basierte Therapie eignen und 708-1.244 Patient:innen, die sich nicht für eine solche Therapie eignen.

#### **6a&b) GKV-Patient:innen in der Zielpopulation**

Es wird von einem Anteil von 87,0 % Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (63) – diese belaufen sich auf 73.630.000 GKV-Versicherte im Jahr 2022 (Stand August 2023) – sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland mit Stand März 2024, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (64) (siehe Tabelle 3-15), herangezogen. Der Anteil von 87,0 % wird entsprechend auf die Schritte 5a) und 5b) angewandt.



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

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

Gesamtbevölkerung in Deutschland	84.673.158
GKV-Versicherte	73.630.000
Anteil GKV-Versicherte	87,0 %
Quelle: (63, 64) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

### **Ableitung der Zielpopulation**

In Tabelle 3-16 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patient:innen mit Harnblasenkarzinom und der unter Schritt 2 bis Schritt 6 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patient:innen	Referenz
<b>1.) Patient:innen mit Harnblasenkarzinom</b>		17.516	Siehe Tabelle 3-4 (Quelle: eigene Hochrechnung)
<b>2.) Anteil von 1.) Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase</b>	79,73	13.965	Siehe Tabelle 3-10 (47-57)
<b>3.) Patient:innen mit Urothelkarzinom der Harnblase sowie Patient:innen mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane</b>	— <sup>a</sup>	16.085	Siehe Tabelle 3-12 (58-61, 65)

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

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patient:innen	Referenz
<b>4.) Anteil von 3.) a) Patient:innen im Stadium IV bei Erstdiagnose</b>	8,9	1.437	Siehe Tabelle 3-13 (48, 49, 52-57)
<b>4.) Anteil von 3.) b) Patient:innen mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren</b>	–	923-1.051	Siehe Tabelle 3-14 (23, 25)
<b>4.) Anteil von 3.) a+b) Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom</b>	–	2.360-2.488	
<b>5a) Anteil von 4.) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</b>	50-70	1.180-1.742	(5)
<b>5b) Anteil von 4.) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</b>	30-50	708-1.244	(5)
<b>6a.) Anteil von 5a.) GKV-Patient:innen in der Zielpopulation, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</b>	87,0	<b>1.027-1.515</b>	Siehe Tabelle 3-15 (63, 64)
<b>6b.) Anteil von 5b.) GKV-Patient:innen in der Zielpopulation, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</b>	87,0	<b>616-1.082</b>	Siehe Tabelle 3-15 (63, 64)
<p>Bei den angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen  a: Unter 2. berechnete Anzahl an Patient:innen (86,82 %), hochgerechnet auf 100 %  Quelle: (27)  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patient:innen an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	Cisplatin geeignet: Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.027-1.515
	Cisplatin ungeeignet: Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	616-1.082
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wird in der vorliegenden Indikation der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung,

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

*Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (5) „S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben aus internationalen Leitlinien sowie Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen entnommen.

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (6, 27), sowie auf die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 (4).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (47-57) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen. Die Studien wurden mittels einer orientierenden Recherche ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) identifiziert und sind in den entsprechenden Abschnitten referenziert. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV Kennzahlen der GKV (63) vom August 2023 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2024 (basierend auf dem Zensus 2011) (64).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Tabelle 3-16 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A dieses Dossiers.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
2. Grivas PD, Melas M, Papavassiliou AG. The biological complexity of urothelial carcinoma: Insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Seminars in cancer biology*. 2015;35:125-32.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2020. Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68). 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c64-c68.htm>. [Zugriff am: 23.07.2024]
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2\\_0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf). [Zugriff am: 23.07.2024]
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). 2024. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_nod\\_e.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html). [Zugriff am: 06.08.2024]
7. Kumar R, Matulewicz R, Mari A, Moschini M, Ghodoussipour S, Pradere B, et al. Impact of smoking on urologic cancers: a snapshot of current evidence. *World J Urol*. 2023;41(6):1473-9.
8. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *The Journal of Urology*. 1979;122(2):163-4.
9. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524-30.
10. Chou WH, McGregor B, Schmidt A, Carvalho FLF, Hirsch MS, Chang SL, et al. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. *Urol Oncol*. 2021;39(10):678-85.
11. Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(5):955-75.
12. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second Cancers Among 104,760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1634-43.
13. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(1):107-10.

14. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation Therapy for Prostate Cancer Increases Subsequent Risk of Bladder and Rectal Cancer: A Population Based Cohort Study. *J Urol.* 2008;180(5):2005-9.
15. Lucca I, Klatter T, Fajkovic H, de Martino M, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nature reviews Urology.* 2015;12(10):585-92.
16. du Manoir JM, Richter S, Sridhar SS. Urothelial cancer: Impact of gender on stage at diagnosis and survival. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(5 Suppl):316.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@_@guideline/html/index.html). [Zugriff am: 23.07.2024]
18. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. *The British journal of general practice.* 2012;62(602):e598-604.
19. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder Cancer Detection and Monitoring: Assessment of Urine- and Blood-Based Marker Tests. *Molecular diagnosis & therapy.* 2013;17(2):71-84.
20. vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, Rossi R, Borgermann C, Schenck M, et al. Correlation of Pathological and Cytological-Cytometric Grading of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. *Urologia internationalis.* 2011;86(1):36-40.
21. Witjes JA, Bruins HM, Carrión R, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2024]
22. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmstrom PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet.* 2016.
23. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *European urology.* 2006;49(3):466-5.
24. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2414-22.
25. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. *J Urol.* 2006;176(2):486-92.
26. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European urology.* 2012;61(5):1039-47.
27. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2024.
28. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With

- Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
29. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 2000;17(17):3068-77.
  30. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination With Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066-73.
  31. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1107-13.
  32. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;46 Suppl:S105-15.
  33. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-8.
  34. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
  35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2023.
  36. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 1.2024. January 30, . 2024.
  37. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2024.
  38. 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 – Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom). 2021.
  39. Flannery K, Boyd M, Black-Shinn J, Robert N, Kamat AM. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol*. 2019;15(12):1323-34.
  40. Geynisman DM, Broughton E, Hao Y, Zhang Y, Le T, Huo S. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in the United States. *Urol Oncol*. 2022;40(5):195 e1- e11.

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

41. Morgans AK, Galsky MD, Wright P, Hepp Z, Chang N, Willmon CL, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma by cisplatin-eligibility. *Urol Oncol.* 2023;41(8):357 e11- e21.
42. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation: Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
43. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2024;35(6):485-90.
44. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021.
45. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand 2024 - 2029 GENESIS-Tabelle 12421-0002. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
46. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Pembrolizumab - Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) = 10 exprimieren - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4569/2021\\_04\\_01\\_Modul3A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4569/2021_04_01_Modul3A_Pembrolizumab.pdf). [Zugriff am: 23.07.2024]
47. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Krebs in Nordrhein-Westfalen Datenbericht 2019. 2022. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/veroeffentlichungen/berichte/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
48. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023 Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020. 2023. Verfügbar unter: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
49. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/datenauswertung/berichte.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
50. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 - Band 5 der Schriftenreihe Bayerisches Krebsregister 2023. Verfügbar unter: [https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/auswertung\\_forschung/jahresberichte/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/auswertung_forschung/jahresberichte/index.htm). [Zugriff am: 23.07.2024]
51. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen. Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017 - 2018 2020. Verfügbar unter: <https://www.kkn.de/auswertungen/jahresberichte/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
52. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/oeffentliche-berichterstattung>. [Zugriff am: 23.07.2024]



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

53. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/ueber-uns/veroeffentlichungen>. [Zugriff am: 23.07.2024]
54. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/jahresberichte.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
55. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
56. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt GmbH. 2021 Jahresbericht Diagnosejahr 2019. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/jahresberichte>. [Zugriff am: 23.07.2024]
57. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin gGmbH (KKRBB). Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018. 2020. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
58. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164-8.
59. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *European journal of cancer*. 2012;48(4):456-64.
60. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Tian Z, Shariat SF, et al. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. *Cancer Causes Control*. 2021;32(6):627-34.
61. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology*. 2006;67(3):518-23.
62. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung-Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023.
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 31.03.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 29.07.2024]
65. Catto JWF, Mandrik O, Quayle LA, Hussain SA, McGrath J, Cresswell J, et al. Diagnosis, treatment and survival from bladder, upper urinary tract, and urethral cancers: real-world findings from NHS England between 2013 and 2019. *BJU Int*. 2023;131(6):734-44.

### 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 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient:in mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-18 bis Tabelle 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient:in **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patient:innen aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

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

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Enfortumab Vedotin		2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2 Tage je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Cisplatin		1 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</i>				
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	1 x alle 14 Tage	26,1	1 Tag
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Quellen: (1-9)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt 200 mg alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) oder 400 mg alle 6 Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (6).

Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an zwei Tagen eines 21-tägigen Zyklus (Tag 1 und 8) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität (5).

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin***

Gemäß Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Eine maximale Anzahl an Zyklen wird in der Fachinformation nicht angegeben (1, 3, 10).

#### ***Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin***

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wird Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patient:innen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt, angewendet. Die Dosis beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF Gemcitabin an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus als 30-minütige intravenöse Infusion. Anschließend soll an Tag 1 4,5 x [GFR+25] mg Carboplatin über 1 Stunde intravenös verabreicht werden (7, 8, 11). Die Behandlungsdauer wird mit 4 bis 6 Zyklen angegeben (8). Da die eingeschränkte Nierenfunktion ein häufiges Merkmal bei Cisplatin ungeeigneten Patient:innen ist, wird im Folgenden für die Berechnung eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min angenommen (12). Somit ergibt sich eine Carboplatin-Dosis von 382,50 mg.

#### ***Avelumab***

Gemäß Fachinformation ist Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Die Dosis

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

beträgt 800 mg alle 2 Wochen (i. v. über 60 Minuten) und wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis Auftreten einer Unverträglichkeit, verabreicht (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient:in pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	21-Tage-Zyklus; 200 mg 1 x pro Zyklus intravenös	17,4
		oder 42-Tage-Zyklus; 400 mg 1 x pro Zyklus intravenös	oder 8,7
Enfortumab Vedotin		21-Tage-Zyklus; 1,25 mg/kg 2 x pro Zyklus intravenös	34,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>			
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	28-Tage-Zyklus; 1.000 mg/m <sup>2</sup> 3 x pro Zyklus intravenös	39
Cisplatin		28-Tage-Zyklus; 70 mg/m <sup>2</sup> 1 x pro Zyklus intravenös	13
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>			
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	21-Tage-Zyklus; 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 x pro Zyklus intravenös	12
Carboplatin		21-Tage-Zyklus; 4,5 x [GFR+25] 1 x pro Zyklus intravenös	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</i>			
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien- Erhaltungstherapie)	Alle 14 Tage 1 x intravenös	26,1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: (1-9) GFR: Glomeruläre Filtrationsrate</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	17,4	200 mg; 2 x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnittsverbrauch = 3.480 mg
		oder 8,7 <sup>a</sup>	oder 400 mg; 4 x 100 mg	oder 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen; Jahresdurchschnittsverbrauch = 3.480 mg
Enfortumab Vedotin		34,8	1,25 mg/kg; 1,25 x 77,7=97,1 mg; 2 x 20 mg 2 x 30 mg	17,4 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 20 mg + 4 Durchstechflaschen à 30 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 1.392 mg + 2.088 mg = 3.480 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	39	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1,91 x 1000 = 1.910 mg pro Gabe; 2 x 1.000 mg	13 Zyklen x 6 Durchstechflaschen à 1.000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 78.000 mg
Cisplatin		13	70 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1,91 x 70 = 133,7 mg pro Gabe; 1 x 100 mg 1 x 50 mg	13 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 650 mg + 1.300 mg = 1.950 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	12	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1,91 x 1.000= 1.910 mg pro Gabe; 2 x 1.000 mg	6 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 24.000 mg
Carboplatin		6	4,5 x [GFR + 25]; 4,5 x [60 + 25] = 382,5 mg pro Gabe; 1 x 450 mg	6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 450 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 2.700 mg
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</i>				
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	26,1	800 mg pro Gabe; 4 x 200 mg	26,1 Tage x 4 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch= 20.880 mg
Quelle: (1-9) GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; KOF: Körperoberfläche				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel sowie gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1-8) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr.



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

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (13) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (14). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (15). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 165,8 cm und bei 178,9 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 69,2 kg und bei Männern 85,8 kg aufgeführt (13).

Die Kalkulation der Körperoberfläche  $O$  erfolgte in Bezug auf das Gewicht  $G$  und die Körpergröße  $H$  anhand der folgenden Formel (14):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

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

$$O(\text{♀}) = 1.76852089482 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2.04758018404 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1.76852089482 \text{ m}^2 + 2.04758018404 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1.90805053943 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab***

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus; oder 400 mg zu Beginn jedes 6-wöchigen Zyklus empfohlen (6). Mit einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen pro 3-wöchigem Zyklus, oder vier Durchstechflaschen pro 6-wöchigem Zyklus benötigt. In beiden Behandlungsmodi, bei maximal 17,4 Zyklen pro Jahr oder 8,7 Zyklen pro Jahr, beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab pro Patient:in.

#### **Enfortumab Vedotin**

Gemäß der Fachinformation von Enfortumab Vedotin wird eine Dosierung von 1,25 mg/kg an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus empfohlen. Bei einem durchschnittlichen Gewicht der

deutschen Bevölkerung von 77,7 kg ergibt dies eine Dosis von  $77,7 \times 1,25 = 97,1$  mg pro Gabe. Mit Packungsgrößen von 20 mg und 30 mg Enfortumab Vedotin je Durchstechflasche werden je 2 Durchstechflaschen à 20 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg Enfortumab Vedotin pro Behandlungstag benötigt. Bei maximal 17,4 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 69,6 Durchstechflaschen à 20 mg und 69,6 Durchstechflaschen à 30 mg Enfortumab Vedotin pro Patient:in (5).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Gemcitabin  $1.000 \text{ mg/m}^2$  KOF an drei Tagen eines 4-wöchigen Zyklus. Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,91 \text{ m}^2$  entspricht dies  $1,91 \times 1.000 = 1.910$  mg pro Gabe. Mit einer Packungsgröße von  $1.000 \text{ mg}$  Gemcitabin je Durchstechflasche werden 6 Durchstechflaschen pro 4-wöchigen Zyklus benötigt. Bei maximal 13 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 78 Durchstechflaschen à  $1.000 \text{ mg}$  Gemcitabin pro Patient:in (1). Gemäß Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von  $70 \text{ mg/m}^2$  KOF am ersten Tag nach Gemcitabin oder an Tag 2 eines 4-wöchigen Zyklus verabreicht. Dies entspricht einer Dosis von  $1,91 \times 70 = 133,70$  mg pro Gabe. Mit Packungsgrößen von  $100 \text{ mg}$  und von  $50 \text{ mg}$  Cisplatin je Durchstechflasche, werden eine Durchstechflasche à  $100 \text{ mg}$  und eine Durchstechflasche à  $50 \text{ mg}$  Cisplatin pro 4-wöchigen Zyklus benötigt. Bei maximal 13 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 13 Durchstechflaschen à  $100 \text{ mg}$  Cisplatin und 13 Durchstechflaschen à  $50 \text{ mg}$  Cisplatin pro Patient:in (3).

#### ***Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin***

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie beträgt die empfohlene Dosis für Gemcitabin  $1.000 \text{ mg/m}^2$  KOF an zwei Tagen eines 3-wöchigen Zyklus. Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,91 \text{ m}^2$  entspricht dies  $1,91 \times 1.000 = 1.910$  mg pro Gabe. Mit einer Packungsgröße von  $1.000 \text{ mg}$  Gemcitabin je Durchstechflasche werden 4 Durchstechflaschen pro 3-wöchigen Zyklus benötigt. Bei maximal 6 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 24 Durchstechflaschen à  $1.000 \text{ mg}$  Gemcitabin pro Patient:in (7). Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie beträgt die Dosierung von Carboplatin  $4,5 \times [\text{GFR} + 25]$  mg an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus. Bei einer durchschnittlichen GFR von  $60 \text{ ml/min}$  (12) ergibt dies eine Dosierung von  $4,5 \times [60 + 25] = 382,5$  mg pro Gabe. Mit einer Packungsgröße von  $450 \text{ mg}$  pro Durchstechflasche wird eine Durchstechflasche pro 3-wöchigen Zyklus benötigt. Bei maximal 6 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 6 Durchstechflaschen à  $450 \text{ mg}$  Carboplatin pro Patient:in (8, 11).

#### ***Avelumab***

Gemäß Fachinformation wird Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Die Dosis beträgt  $800 \text{ mg}$  alle 2 Wochen (i. v. über 60 Minuten). Bei 26,1 Behandlungstagen à

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

4 Durchstechflaschen à 200 mg ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.880 mg. Dies entspricht einem Gesamtverbrauch von 104,4 Durchstechflaschen à 200 mg pro Jahr (9).

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.743,07 €	2.587,70 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 153,37 € <sup>c</sup> )
Enfortumab Vedotin	PADCEV® 20 mg 1 Stück: Taxe-VK = 595,39 €	561,05 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 32,34 € <sup>c</sup> )
	PADCEV® 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 887,43 €	836,92 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 48,51 € <sup>c</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>		
Gemcitabin	GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 102,35 €	89,73 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 10,62 € <sup>c</sup> ; 6,30 € <sup>d</sup> )
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 €	41,12 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 4,61 € <sup>c</sup> ; 2,88 € <sup>d</sup> )
	CISPLATIN Accord 100 mg/ml 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 €	71,49 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 3,10 € <sup>c</sup> )

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin<sup>e</sup></i>		
Gemcitabin	GEMCI-CELL38 mg/ml 1.000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 102,35 €	96,03 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 4,32 € <sup>c</sup> )
Carboplatin	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 450 mg Inf.-Lsg.-K. 1 Stück: Taxe-VK = 228,24 €	215,95 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 10,29 € <sup>c</sup> )
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie<sup>f</sup></i>		
Avelumab	BAVENCIO 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung 1 Stück: Taxe-VK = 834,82 €	787,23 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 45,59 € <sup>c</sup> )
<p>a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte  b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V  c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V  d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V  e: Gemäß Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie haben die pharmazeutischen Unternehmen AxioNovo GmbH, Bendalis GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A., Hikma Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, onkovis GmbH, STADAPHARM GmbH und ZytoService Deutschland GmbH Leipzig eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs für ihre Carboplatin- und/oder Gemcitabin-haltigen Arzneimittel abgegeben und sind damit verordnungsfähig. Daher wird der günstigste Preis für Gemcitabin und Carboplatin aus den Produkten dieser Hersteller ermittelt (8).  f: Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind  Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.07.2024  Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.: Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

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

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin wurden nur Packungen derjenigen Hersteller berücksichtigt, welche nach Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig sind. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 01.07.2024. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 2,00 €/Arzneimittel,

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

Anwendung

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-20) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-21) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV- Perspektive <sup>a</sup>	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	Pembrolizumab	90.051,96 € <sup>c</sup>	187.350,67 €
	Enfortumab Vedotin	97.298,71 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>			
Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin	Cisplatin	1.463,93 €	8.462,87 €
	Gemcitabin	6.998,94 €	
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>			
Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin	Carboplatin	1.295,70 €	3.600,42 €
	Gemcitabin	2.304,72 €	
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie<sup>d</sup></i>			
Avelumab	Avelumab	82.186,81 €	82.186,81 €
a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe b: Angabe für die Kombinationstherapie c: Arzneimittelkosten für Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus und Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus d: Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient:in und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapie. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 187.350,67 € pro Patient:in.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

Für die zVT Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 8.462,87 € pro Patient:in für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 3.600,42 € pro Patient:in.

Für Avelumab betragen die jährlichen Arzneimittelkosten aus GKV-Perspektive insgesamt 82.186,81 € pro Patient:in.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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:in erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
Enfortumab Vedotin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	2	34,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	39
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	26

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	13
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
		Hydratation: 3.000 bis 4.400 ml pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	13
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	13
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>				
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	12
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	6
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</i>				
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	26,1
a: Bei einer Gabe von Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus b: Bei einer Gabe von Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus c: Aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus bzw. 42-Tage-Zyklus von Pembrolizumab, fallen für die Kombinationstherapie an Tag 1 Infusionstherapien von mindestens 60 Minuten an, sowie zusätzliche Infusionen für Enfortumab Vedotin für die zweite Gabe an Tag 8 eines jeden Zyklus. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-23 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1-7).

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr berechnet. 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 zum Beispiel die Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Die Behandlung erfolgt als i. v. Infusion. Pembrolizumab wird über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht (6).

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

Gemäß Fachinformation von Enfortumab Vedotin ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Die Behandlung erfolgt als i. v. Infusion. Enfortumab Vedotin wird über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht (5).

Das zu bewertende Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wird am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus hintereinander verabreicht. Damit fallen für die Kombination 2 x 30 Minuten an, was gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog einer „Infusionstherapie, Dauer von mindestens 60 Minuten“ entspricht (EBM-Ziffer 02101). Enfortumab Vedotin wird zudem an Tag 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht, wofür zusätzliche Infusionszeiten von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) an 17,4 Tagen anfallen. Für Pembrolizumab kann auch eine Gabe mit 400 mg alle 6 Wochen erfolgen. In diesem Fall fallen für die Kombinationstherapie 8,7 Infusionstherapien von mindestens 60 Minuten sowie 26,1 Infusionen von mindestens 10 Minuten an (5, 6).

Gemcitabin und Cisplatin werden entsprechend den Fachinformationen als Infusion verabreicht, so dass jeweils die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig ist. Die Infusionsdauer beträgt 6 bis 8 Stunden für Cisplatin und 30 Minuten für Gemcitabin. Eine Prähydratation 2 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) vor einer Infusion mit Cisplatin soll mit mindestens 1.000 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder einer Mischung aus Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1) erfolgen. Nach der Gabe von Cisplatin soll eine Posthydratation mit weiteren 2.000 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) erfolgen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3.000 ml bis maximal 4.400 ml isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist, um eine ausreichende Hydrierung zu gewährleisten. Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung (375 ml einer 10 %igen Mannitol-Lösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (3, 4, 10).

Gemcitabin und Carboplatin werden entsprechend der Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als Infusion verabreicht, so dass jeweils die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig ist. Die Infusionsdauer beträgt über eine Stunde für Carboplatin und 30 Minuten für Gemcitabin (8).

Avelumab wird entsprechend der Fachinformation als Infusion verabreicht, so dass die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig ist. Avelumab wird über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht. Laut Fachinformation ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum sowie Paracetamol für die ersten vier Infusionen vorgesehen. Diese wird allerdings nicht weiter erläutert sodass eine Berechnung der Prämedikation nicht erfolgte (9).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

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

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®)</b>	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
<b>Enfortumab Vedotin</b>	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</b>	
<b>Gemcitabin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
<b>Cisplatin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Hydratation: 3.000-4.400 ml pro Tag isotonische Kochsalzlösung	5,76 € (Min)
	8,36 € (Max)
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	9,44 €

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</b>	
<b>Gemcitabin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
<b>Carboplatin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
<b>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie<sup>a</sup></b>	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
a: Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter	

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

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (Tabelle 3-24) (16).

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

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (17). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig (18).

### ***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,00 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 19,69 € abrechnungsfähig (16).

### ***Zusatzmedikation***

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen

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

erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand verschiedener Packungen Natriumchlorid 0,9 %ige Infusionslösung berechnet (Mediph.Kunst. ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg.0,9%, 500 ml bzw. 1.000 ml) und mit 5,76 € bis 8,36 € beziffert. Die Kosten der forcierten Diurese mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der MANNITOL-Infusionslösung 10 von Serumwerk Bernburg AG mit 9,44 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-24).

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient:in sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	21-Tage-Zyklus: 5.220,00 €  42-Tage-Zyklus: 4.350,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101) <sup>a</sup>	21-Tage-Zyklus: 342,61 €  42-Tage-Zyklus: 171,30 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	21-Tage-Zyklus: 139,20 €  42-Tage-Zyklus: 208,80 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	21-Tage-Zyklus: 5.701,81 € <sup>b</sup>  42-Tage-Zyklus: 4.730,10 € <sup>c</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>			
Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.200,00 €
		Cisplatin Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	255,97 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	208,00 €
		Hydratation: 3.000 ml einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	74,88 €
		Hydratation: 4.400 ml einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	108,68 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	122,72 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	5861,57 <sup>ed</sup>
	5895,37 <sup>ee</sup>		
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>			
Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.800,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	118,14 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	48,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.966,14 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
<i>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</i>			
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	513,91 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	3.123,91 €
<p>a: Aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus bzw. 42-Tage-Zyklus von Pembrolizumab, fallen für die Kombinationstherapie an Tag 1 Infusionstherapien von mindestens 60 Minuten an, sowie zusätzliche Infusionen für Enfortumab Vedotin für die zweite Gabe an Tag 8 eines jeden Zyklus.</p> <p>b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus</p> <p>c: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus</p> <p>d: Bei 3.000 ml Hydratation pro Tag</p> <p>e: Bei 4.400 ml Hydratation pro Tag</p> <p>Quelle: (16-18)</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-23 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-24 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 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient:in 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

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

*Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	90.051,96 € <sup>a,b</sup>	171,30 € <sup>b</sup> – 342,61 € <sup>a</sup>	870,00 € <sup>b</sup> – 1.740,00 € <sup>a</sup>	91.093,26 € <sup>b</sup> – 92.134,57 € <sup>a</sup>
Enfortumab Vedotin		97.298,71 € <sup>a,b</sup>	139,20 € <sup>a</sup> – 208,80 € <sup>b</sup>	3.480 € <sup>a,b</sup>	100.917,91 € <sup>a</sup> – 100.987,51 € <sup>b</sup>
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin		187.350,67 € <sup>a,b</sup>	380,10 € <sup>b</sup> – 481,81 € <sup>a</sup>	4.350,00 € <sup>b</sup> – 5.220,00 € <sup>a</sup>	192.080,77 € <sup>b</sup> – 193.052,48 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Cisplatin geeignet: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>					
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	6.998,94 €	208,00 €	3.900,00 €	11.106,94 €
Cisplatin		1.463,93 €	453,57 € <sup>c</sup> – 487,37 € <sup>d</sup>	1.300,00 €	3.217,50 € <sup>c</sup> – 3.251,30 € <sup>d</sup>
Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin		8.462,87 €	661,57 € <sup>c</sup> – 695,37 € <sup>d</sup>	5.200,00 €	14.324,44 € <sup>c</sup> – 14.358,24 € <sup>d</sup>
<i>Cisplatin ungeeignet: Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin</i>					
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	2.304,72 €	48,00 €	1.200,00 €	3.552,72 €
Carboplatin		1.295,70 €	118,14 €	600,00 €	2.013,84 €
Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin		3.600,42 €	166,14 €	1.800,00 €	5.566,56 €



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
<b>Erstlinien-Erhaltungstherapie: Avelumab Monotherapie</b>					
Avelumab	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms – Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	82.186,81 €	513,91 €	2.610,00 €	85.310,72 €
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Bei 3.000 ml Hydratation pro Tag d: Bei 4.400 ml Hydratation pro Tag Quelle: (19) 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

#### Versorgungskontext

Das untersuchte Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten“ umfasst erwachsene

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

Patient:innen im Krankheitsstadium IV und Patient:innen, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet.

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 1.027–1.515 Patient:innen (Cisplatin geeignet) und 616-1.082 Patient:innen (Cisplatin ungeeignet) geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt werden können.

Für die Patient:innen, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patient:innen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformationen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin sind diese nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der in den Abschnitten 6.1 der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Für Pembrolizumab entspricht dies L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80. Für Enfortumab Vedotin die Bestandteile Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.) sowie Polysorbat 20. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient:innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin erhalten können.

### **Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE A39 brachen 38,5–41,3 % der mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelten Patient:innen in der relevanten Zielpopulation die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Modul 4).

### **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 Enfortumab Vedotin 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,

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

- bei Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den:die Arzt:Ärztin oder die Patient:innen,
- eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Einschluss in eine klinische Studie.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

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

*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 Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-7).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2024) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V berechnet.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 3. Quartal 2024) entnommen (16). Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (17). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (13). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (14).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. AqVida GmbH. Fachinformation: Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018.
2. medac. Fachinformation: Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023.
3. Hexal AG. Fachinformation: Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023.
4. Accord Healthcare B.V. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. April 2023.
5. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation: Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
6. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
7. STADAPHARM. Fachinformation: GEMCI-cell® 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2018.

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

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). 2023.
9. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2024.
10. TEVA GmbH. Fachinformation: Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018.
11. Accord Healthcare B.V. Fachinformation: Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2022.
12. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
13. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>. [Zugriff am: 06.02.2024]
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
15. 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.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal. 2024. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>. [Zugriff am: 17.07.2024]
17. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffentungen aus Stoffen. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 23.07.2024]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2024.

### **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**

##### ***Urothelkarzinom***

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

##### ***PD-L1-Test***

Bei Einschränkung des Anwendungsgebiets auf PD-L1 exprimierende Tumoren sollten Patienten mittels eines validierten Tests hinsichtlich PD L1-Expression ihrer Tumoren für eine Behandlung mit KEYTRUDA® selektiert werden.

##### ***Diagnostik bei atypischem Ansprechen***

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

##### ***Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

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

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

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

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

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

KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 A39***

Zur Behandlung des Urothelkarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet: Die Patienten erhielten 200 mg Pembrolizumab an Tag 1 und 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bei Pembrolizumab bis zu einem Maximum von 35 Zyklen (bis zu ca. 2 Jahren) fortgeführt werden. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte 18 Monate lang alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

---

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

Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht erforderlich.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

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

### **Zulassungsstudie KEYNOTE A39**

Im Allgemeinen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren höher als bei Patienten  $< 65$  Jahren. Dies galt insbesondere für schwerwiegende Nebenwirkungen (56,3 % bzw. 35,3 %) und Nebenwirkungen von  $\geq$  Grad 3 (80,3 % bzw. 64,2 %).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA<sup>®</sup> 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  $\geq 2$  (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 A 39***

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, aktiven ZNS-Metastasen, anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie  $\geq$  Grad 2 oder unkontrolliertem Diabetes, definiert als Hämoglobin A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  oder HbA1c  $\geq 7\%$  und damit verbundenen Diabetessymptomen, Pneumonitis oder anderen Arten interstitieller Lungenkrankheit.

### ***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.

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

*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.*

#### **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.

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

Anwendung

- 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 ihn 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 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

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

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

Beschreibung	Fällig am
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS-Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2027
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.	1Q 2025
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht	4Q 2028
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von KEYTRUDA® zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem-Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-091 vorlegen. Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte Daten zur Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung und insbesondere zur Aufnahme und Wirkung von Anti-PD-1/-PD-L1-Inhibitoren bei Patienten, die zuvor adjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, einreichen – Finaler Studienbericht	3Q 2026
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand-2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in

Tabelle 3-28 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Patientenkarte</li> </ul>	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber</li> </ul>

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
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"> <li>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.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)</li> </ul>
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"> <li>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</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom</li> </ul>

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Dosierung

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

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

#### Zulassungsstudie KEYNOTE A 39

Bei Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ist vor Beginn der Behandlung die Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Enfortumab Vedotin 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



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

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 3-29 beschrieben.

Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis  <b>HINWEIS:</b> Zur Behandlung von Patienten mit RCC <b>unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b> mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad $\geq$ 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
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	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
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</b>	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
<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 <math>\leq 10</math> 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 Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-29 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.

### Zulassungsstudie KEYNOTE A39

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin sollte KEYTRUDA® nach Enfortumab Vedotin gegeben werden, sofern die Gabe am selben Tag erfolgt.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

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

***Bestimmung des PD-L1-Status***

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

***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit 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  $\leq 10$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  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  $\leq 1$  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

---

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

von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

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

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen 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  $\leq 10$  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,

---

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

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

#### ***Zulassungsstudie KEYNOTE A39: Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin***

Insgesamt wurde unter Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen als unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet, was den Beitrag von Enfortumab Vedotin und die längere Behandlungsdauer der Kombinationstherapie widerspiegelt.

Die Nebenwirkungen ähnelten im Allgemeinen denen bei Patienten, die Pembrolizumab oder Enfortumab Vedotin als Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit von makulo-papulösem Ausschlag betrug 36 % jeglichen Schweregrades (davon 10 % Grad 3 – 4) und war somit höher als unter Pembrolizumab-Monotherapie.



## **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.
- Chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für bis zu 42 Tage bei 2 °C bis 8 °C bzw. 23 °C bis 27 °C nachgewiesen. Inhalt vor Licht schützen. 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

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

hergestellt. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen. In der verdünnten Lösung können durchscheinende 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 nach Anbruch 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 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® (2). Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7).

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) (siehe Abschnitt 3.4.7).

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD SHARP & DOHME. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®. 2024.
2. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: September 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand August 2024 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Enfortumab Vedotin erforderlich sind.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, 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 3-30 bei.*

Nicht zutreffend.

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

*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 Patient:innen gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.