

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

*Behandlung des primär fortgeschrittenen oder
rezidivierenden Endometriumkarzinoms*

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

Stand: 14.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms.....	17
Tabelle 3-2: Molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms	18
Tabelle 3-3: Risikoerhöhende und risikoreduzierende Faktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms	20
Tabelle 3-4: Grad der Entdifferenzierung des Endometriumkarzinoms	24
Tabelle 3-5: FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (2020)	25
Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) für Deutschland.....	30
Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland	30
Tabelle 3-8: Inzidenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2018-2022	32
Tabelle 3-9: Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2015-2019	32
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre	33
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-12: Anzahl der Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (C54-C55) in Deutschland	36
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil von Endometriumkarzinomen (ICD-10 C54.1) an ICD-10-Codes C54-C55 aus Landeskrebsregistern	37
Tabelle 3-14: Prozentuale Anteile der Patient:innen mit Endometriumkarzinom in frühen und fortgeschrittenen Stadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Gesamtheit der Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54-C55).....	38
Tabelle 3-15: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Stadium III/IV, die nicht für eine kurative Therapieoption infrage kommen.....	39
Tabelle 3-16: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium III/IV, für die keine kurative Behandlung des Rezidivs infrage kommt.....	41
Tabelle 3-17: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium I/II, für die keine kurative Behandlung des Rezidivs infrage kommt.....	43
Tabelle 3-18: Anzahl an Patient:innen in der GKV	44
Tabelle 3-19: Herleitung der Zielpopulation.....	44

Tabelle 3-20: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-25: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	68
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	75
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	77
Tabelle 3-30: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	90
Tabelle 3-31: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	93
Tabelle 3-32: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	95
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei abnormen Blutungen bei prämenopausalen Frauen.....	21
Abbildung 2: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen	23
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2019-2020.....	26
Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen	31
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARID-1A	AT-Rich Interactive Domain-containing Protein 1A
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer
BTC	Biliary Tract Carcinoma (Biliäres Karzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMFS	Distant-Metastasis-Free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
E	Estrogen/Östrogen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIN	Endometrioide Intraepitheliale Neoplasie
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (in der EU festgelegte Stichtage)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemisch
imARs	Immune-Mediated Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
IUP	Intrauterinpepassar
i.v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LVSI	Lymphovascular Space Invasion (Lymphgefäßeinbruch)
M	Fernmetastase
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
MLH1	MutL Homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH6	MutS Homolog 6

Abkürzung	Bedeutung
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NCI	National Cancer Institute
NSMP	No Special Molecular Profile (unspezifisches molekulares Profil)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P	Progestagen
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand-1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand-2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PER	Peritumorale Entzündung
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
PMS2	Protein Homolog 2
p.o.	Peroral
POLE	DNA-Polymerase Epsilon
PSURs	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
PTEN	Gene Phosphatase and Tensin Homolog
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)

Abkürzung	Bedeutung
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses (STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen)
T	Primärtumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
TNM	Tumor, Node, Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
USA	United States of America
VOD	Veno-Occlusive Disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist durch die Zulassung vom 21. Oktober 2024 „in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt“ (1).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 11. November 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2022-B-234). Darin wurde für das Anwendungsgebiet seitens des G-BA folgende zVT definiert:

- „Eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“

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

- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin,
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (2).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab legte der G-BA, abweichend von der oben genannten zVT, ausschließlich die Kombination Carboplatin und Paclitaxel als geeigneten Komparator im Anwendungsgebiet des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR) bzw. hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) fest (3). In den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dostarlimab bezieht sich der G-BA auf die Empfehlung der S3-Leitlinie, der zufolge in der vorliegenden Therapiesituation „[...] vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen [wird]“. Des Weiteren führt der G-BA aus, dass „[...] der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar[stellt]. Für die Patient:innen im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV“ (4). Grundlage für die Empfehlung der S3-Leitlinie bilden Ergebnisse der Phase-III-Studie GOG 209, welche die geringere Toxizität von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel bei vergleichbarer Wirksamkeit belegen (5, 6). Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab zur zVT befragt wurden, entspricht Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel dem derzeitigen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet (7). Darüber hinaus zeigt eine Auswertung der prospektiven Registerstudie SMARAGD mit 166 Patient:innen aus Deutschland, die im Zeitraum von 2022-2024 beobachtet wurden, dass zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms vorwiegend Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (62,0 %) eingesetzt wird (8).

Basierend auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie sowie der vom G-BA festgelegten zVT im Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt kein eigener Standard für Patient:innen mit dMMR bzw. MSI-H in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms ableiten (5, 7).

Gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie soll zur Behandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms Carboplatin in einer Dosierung von Area Under the Curve (AUC) 6 in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² verabreicht werden (5). In den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) sowie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) wird hingegen Carboplatin AUC 5-6 in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² empfohlen (9, 10). Im Rahmen der Bestimmung der zVT im Anwendungsgebiet von Dostarlimab weisen die beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass „[a]ngesichts der umfangreichen Erfahrungen, die seit 25 Jahren mit der Kombination Carboplatin (in Deutschland AUC 5)/Paclitaxel bei Patient:innen mit Ovarialkarzinom bestehen, [...] in den meisten zertifizierten gynäkologischen Krebszentren sowie auch in den nicht zertifizierten Kliniken und Praxen Carboplatin mit AUC 5 und Paclitaxel mit 175 mg/m² beim Endometriumkarzinom eingesetzt [wird]“ (7). Dementsprechend zeigt eine aktuelle Auswertung der prospektiven, deutschen Registerstudie SMARAGD, dass die Mehrheit der Patient:innen, die mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der Erstlinie behandelt werden, Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 (63,1 %) und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² (57,3 %) erhalten (11). Folglich entsprechen die in der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 868 eingesetzten Dosierungen von Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) dem deutschen Versorgungsstandard.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA und wählt im vorliegenden Dossier Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Gegenstand des Beratungsgesprächs vom 11. November 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-234) war die Festlegung der zVT für das folgende, zum Zeitpunkt der Antragstellung für die G-BA-Beratung geplante Anwendungsgebiet (2):

- „Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patienten angezeigt.“

Aufgrund der unterschiedlichen Therapiesituationen, die vom genannten Anwendungsgebiet umfasst sind, erfolgte eine Konkretisierung des Anwendungsgebiets durch den G-BA:

- „Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms, die zur Behandlung
 - der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
 - des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.“ (2)

Im Rahmen der Bestimmung der zVT wurde außerdem vorausgesetzt, dass für Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom keine lokalen Therapieoptionen (operative Resektion, Strahlentherapie) zur Behandlung des Rezidivs in Betracht kommen (2).

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

- „Eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (2).

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

- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin,
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (2).

Der G-BA weist darauf hin, dass in der vorliegenden Therapiesituation eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel der Behandlungsstandard ist. Für eine adäquate Umsetzung der zVT kann sowohl eine Single- als auch eine Multi-Komparator-Studie geeignet sein, wobei Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in jedem Fall umfasst sein sollte (2).

Des Weiteren führt der G-BA aus, dass entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Einschränkung des vorliegenden Anwendungsgebiets basierend auf dem Mismatch-Reparatur (MMR)-Status keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hätte (2).

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

- „KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.“

Aus Sicht von MSD handelt es sich lediglich um eine geringfügige Änderung des Anwendungsgebiets, die keinen Einfluss auf das Ergebnis der G-BA-Beratung ausübt.

Vorgehen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als zVT. Gegenüber dieser wurde Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 868 verglichen.

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 des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-234) (2).

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: Oktober 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B234.

- Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). 2024.
 4. 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) Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). Stand: 20. Juni 2024. 2024.
 5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Version 3.0. – Juni 2024. AWMF-Registernummer: 032-034OL. 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
 6. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841-50.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-226 Dostarlimab. 2023.
 8. iOMEDICO AG. SMARAGD. Quartalsreport Datenstand 30.06.2024 2024.
 9. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-77.
 10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
 11. iOMEDICO AG. SMARAGD. Sonderauswertung Datenstand 30.06.2024. 2024.

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.

Definition/Grundlagen des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom (Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD]-10 als C54.1, auch: Bösartige Neubildung des Endometriums) ist eine maligne Neubildung (Neoplasie) der Gebärmutter, die vom epithelialen Anteil der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium) ausgeht. Krebs des Gebärmutterkörpers wird daher auch als Gebärmutter Schleimhautkrebs bezeichnet (1, 2).

Das Endometriumkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte gynäkologische Malignität bei Frauen in westlichen, entwickelten Nationen (3). Allgemein wird das Endometriumkarzinom mit einer eher guten Prognose assoziiert, da der häufigste Subtyp das niedriggradige endometrioides Karzinom ist und sich bei Diagnose typischerweise in einem früheren Stadium befindet (4). Dennoch sterben weltweit jährlich 42.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom; diese Fälle sind für 1,9 % aller krebsbedingten Todesfälle des weiblichen Geschlechts verantwortlich. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate wird in den Ländern mit der höchsten Inzidenz zwischen 72 % in Europa und 84 % in den USA angegeben (5).

In Deutschland werden jährlich etwa 10.831 Neuerkrankungen diagnostiziert (Tabelle 3-12). Das Endometriumkarzinom ist das fünfthäufigste Malignom der Frau und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane. Eine von 50 Frauen erkrankt im Laufe des Lebens an einem Endometriumkarzinom, eine von 200 verstirbt daran (6).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Das Endometriumkarzinom wird in zwei Typen unterteilt (dualistisches Modell), die sich in ihrer Epidemiologie, Genetik, Prognose und Behandlung unterscheiden: den Östrogen-abhängigen Typ I sowie den Östrogen-unabhängigen Typ II (siehe auch Tabelle 3-1) (1, 7-9).

Das Typ-I-Karzinom stellt mit etwa 75-80 % die häufigere Variante dar (6, 8, 10). Vermutlich führt beim Typ-I-Karzinom ein Überschuss an Östrogenen (endogen oder exogen), der nicht oder nur unzureichend durch Gestagene antagonisiert wird, zunächst zu einer Endometriumhyperplasie. Histologisch entspricht dieser Typ den endometrioiden

Adenokarzinomen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung handelt es sich in den meisten Fällen um gut differenzierte und auf die Gebärmutter begrenzte Tumore. Wesentliche, meist früh auftretende molekulare Veränderungen erfassen unter anderem die Gene Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN), AT-Rich Interactive Domain-containing Protein 1A (ARID-1A) sowie das MMR-System. Durch weitere Mutationen (vor allem im p53-Gen) kann sich ein zunehmend entdifferenziertes, endometrioides Endometriumkarzinom ohne Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren entwickeln (1, 7, 8).

Etwa 10-15 % der Endometriumkarzinome gehören zum hormonunabhängigen Typ II, welche histopathologisch entweder als seröse oder klarzellige Karzinome beschrieben und entsprechend als gering differenziert klassifiziert werden. Auch in niedriggradigen Tumorstadien haben diese Karzinome eine sehr schlechte Prognose (7, 8, 10). Die Karzinome entstehen typischerweise aus atrophischem Endometrium über die Vorstufe eines endometrioiden intraepithelialen Karzinoms und exprimieren keine Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. Patient:innen mit einem Typ-II-Karzinom sind in der Regel älter, häufig schlank und weisen nicht die typischen Risikofaktoren der Östrogendominanz auf. Die einzigen bekannten Risikofaktoren sind das Alter und eine vorausgegangene Bestrahlung der Gebärmutter; die Rolle lebensstilbedingter oder genetischer Faktoren ist unklar (6, 8).

Tabelle 3-1: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Alter	55-65 Jahre	> 65 Jahre
Klinische Konstellation	Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus (metabolisches Syndrom)	Keine Besonderheiten
Hyperöstrogenismus	Meist vorhanden	Fehlt meist
Stadium	Meist FIGO-Stadium I	Meist FIGO-Stadium \geq II
Prognose	Eher günstig	Ungünstig
Hereditärer Hintergrund	Lynch-Syndrom, Cowden-Syndrom	Evtl. BRCA?
Endometriumhyperplasie	Meist vorhanden	Keine
Histologischer Subtyp	Endometrioid	Serös, klarzellig
Molekulare Alteration	PTEN, ARID-1A, MSI	TP53, HER2, PIK3CA
Molekularer Typ	NSMP, MMR-defizient, POLE mutiert	TP53 mutiert (serous-like)
Quelle: (5) ARID-1A: AT-Rich Interactive Domain-containing Protein 1A; BRCA: Breast Cancer; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; NSMP: Unspezifisches molekulares Profil; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; POLE: DNA-Polymerase Epsilon; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog		

Basierend auf den Ergebnissen des The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projektes wurde eine molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms erarbeitet, anhand derer vier molekulare

Subtypen des Endometriumkarzinoms differenziert werden können (Tabelle 3-2): „Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Polymerase Epsilon (POLE) mutant“, „MMR deficient“, „p53 abnormal“ sowie „No special molecular profile“ (5, 11). POLE-mutierte Karzinome (etwa 9 % aller Endometriumkarzinome) zeigen eine sehr hohe Mutationsrate und werden daher auch als ultramutiert bezeichnet. Dieser molekulare Subtyp tritt häufig bei jüngeren Frauen auf und ist mit einer sehr guten Prognose assoziiert. Bei Endometriumkarzinomen mit dMMR (etwa 28 % aller Endometriumkarzinome) liegt eine Defizienz eines oder mehrerer der MMR-Proteine (MutL Homolog 1 [MLH1], MutS Homolog 2 [MSH2], MutS Homolog 6 [MSH6] und Protein Homolog 2 [PMS2]) vor. Diese Karzinome weisen eine hohe Mutationsrate auf (hypermutiert) und sind mit einer eher guten Prognose verbunden. Der Subtyp p53-mutiert (etwa 12 % aller Endometriumkarzinome) zeichnet sich hingegen durch eine niedrige Anzahl an Mutationen sowie eine ungünstige Prognose aus. Endometriumkarzinome, die keinem der drei genannten molekularen Subtypen zugeordnet werden können (etwa 50 % aller Endometriumkarzinome), werden als „No special molecular profile“ klassifiziert (5).

Die molekulare Typisierung des Endometriumkarzinoms ist nicht nur prognostisch relevant, sondern gewinnt auch zunehmend an Bedeutung für risikoadaptierte Therapieentscheidungen (5). Die herkömmliche, binäre Klassifizierung von Endometriumkarzinomen in Typ-I- und Typ-II-Karzinome ist zwar immer noch hilfreich, zeigt jedoch überlappende klinische, morphologische und molekulare Merkmale und ist nicht für alle Subtypen des Endometriumkarzinoms prognostisch aussagekräftig (12). Um der biologischen Vielfalt des Endometriumkarzinoms Rechnung zu tragen, empfiehlt die S3-Leitlinie eine molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms auf Basis des TCGA-Projekts. Gemäß Leitlinienempfehlung sollen der p53- sowie der MMR-Status bei allen histologisch diagnostizierten primären Endometriumkarzinomen, sowie zusätzlich der POLE-Mutationsstatus bei high grade (G3) oder intermediate, high intermediate und high risk Endometriumkarzinomen, bestimmt werden (5).

Tabelle 3-2: Molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms

	POLE mutant	Deficient MMR	No special molecular profile	p53 abnormal
Häufigkeit	9 %	28 %	50 %	12 %
Alter	Jüngere Frauen	Alle Altersgruppen	Alle Altersgruppen	Keine Angabe
Assoziation mit Adipositas	Nein	Nein	Ja	Nein
Bezug zu Hyperöstrogenismus	Nein	Nein	Ja	Nein
Hereditäre Komponente	Selten	10 % (Lynch-Syndrom)	Selten	BRCA möglich
Vorläuferläsion	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Keine
Molekulare Veränderungen	POLE Mutationen	Mikrosatelliteninstabilität	Heterogen	p53 Mutationen

	POLE mutant	Deficient MMR	No special molecular profile	p53 abnormal
Anzahl an Mutationen	Sehr hoch (ultramutiert)	Hoch (hypermutiert)	Mäßig	Niedrig
Histologie	Oft endometrioid G3, TIL/PER	Endometrioid low/high grade, un-/dedifferenziert, TIL/PER	Endometrioid low grade	Serös, Karzinosarkom, endometrioid high grade
Diagnostik	POLE Mutationsanalyse	MMR Immunhistochemie	Ausschlussdiagnose	p53 Immunhistochemie
Immunhistochemie	p53 Wildtyp ^a , MMR normal ^a	p53 Wildtyp ^a , MMR defizient	p53 Wildtyp, MMR normal	p53 abnormal, MMR normal
Tumorstadium	Häufig niedrig	Breite Spanne	Häufig niedrig	Meist hoch, Metastasen häufig (Lymphknoten, Organ)
LVSI	Häufig	Häufig	Variabel	Häufig
Prognose	Sehr gut	Gut	Gut	Schlecht
<p>a: Bei Karzinomen mit multiplen molekularen Veränderungen („multiple classifier“) können zusätzlich p53 abnormal bzw. MMR defizient sein</p> <p>Quelle: (5)</p> <p>BRCA: Breast Cancer; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EIN: Endometrioide Intraepitheliale Neoplasie; POLE: DNA-Polymerase Epsilon; LVSI: Lymphgefäßeinbruch; MMR: Mismatch Reparatur; PER: Peritumorale Entzündung; TIL: Tumor-infiltrierende Lymphozyten</p>				

Neben der endogenen oder exogenen Östrogenexposition des Endometriums existieren weitere heterogene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (1, 3) (siehe Tabelle 3-3). Die Risikofaktoren lassen sich in drei verschiedene Kategorien einteilen: reproduktive Faktoren (z. B. Nulliparität, späte Menopause), hormonelle Anwendung sowie andere Faktoren. Mehrere erbliche Syndrome sind mit dem Endometriumkarzinom assoziiert. Das häufigste ist das Lynch-Syndrom, früher als hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom bezeichnet. Es handelt sich um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, verursacht durch eine Mutation in den MMR-Genen (typischerweise MLH1, MSH2, PMS2 oder MSH6). In Abhängigkeit vom Ausmaß der Genmutation haben Frauen mit Lynch-Syndrom ein 40-70 %iges Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln (1, 3, 7, 13).

Ein wichtiger Risikofaktor ist das steigende Lebensalter; bei den meisten Frauen wird das Endometriumkarzinom erst nach der Menopause diagnostiziert. Jüngere Patient:innen sind häufiger adipös, kinderlos und entwickeln tendenziell gut differenzierte Tumore mit günstiger Prognose. Ein Risikofaktor für junge Frauen ist ein hoher Body-Mass-Index (BMI), da Fettgewebe in der Lage ist, durch Umwandlung von Androgenen Östrogen zu produzieren. Nulliparität und unregelmäßige Zyklen sind ebenfalls entscheidende Risikofaktoren für junge Frauen (1, 3).

Verschiedene Faktoren können das Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, senken. Regelmäßige körperliche Aktivität und ein aktiver Lebensstil können helfen, ein gesundes Gewicht zu halten und das Risiko für weitere Faktoren wie Bluthochdruck oder Diabetes zu reduzieren. Die Verwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist signifikant mit einem Rückgang von Endometriumkarzinomen assoziiert (14). Bei Frauen unter Hormontherapie senkt die Zugabe von Progesteron nachweislich das Risiko für ein Endometriumkarzinom (15).

Tabelle 3-3: Risikoerhöhende und risikoreduzierende Faktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms

Risikoerhöhende Faktoren		Risikoreduzierende Faktoren
Nicht beeinflussbar	Beeinflussbar	
<ul style="list-style-type: none"> • Zunehmendes Alter • Genetische Faktoren (z. B. Lynch-Syndrom) • Positive Familienanamnese bezüglich Endometrium- und/oder Kolonkarzinom • Infertilität, frühe Menarche, späte Menopause • Polyzystisches Ovarialsyndrom • Östrogenbildender Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Body-Mass-Index • Langzeiteinnahme von Tamoxifen • Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz bei nicht hysterektomierten Frauen, abhängig von der Dauer der Anwendung • Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie • Sequenziell-kombinierte Hormontherapie, abhängig von Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung • Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten und einer sequenziellen Hormontherapie • Tiboloneinnahme • Diabetes mellitus, gestörte Glucosetoleranz, metabolisches Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivität • Einnahme oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Einnahmedauer • Kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen • Spätes Menarchealter, spätes Alter bei Geburt des letzten Kindes • IUP-Anwendung, insbesondere Levonorgestrel-IUP • Zunehmende Parität • Nach bariatrischer Operation • Bisphosphonatanwendung • Rauchen
Quellen: (1, 5) IUP: Intrauterinpessar		

Klinische Symptome des Endometriumkarzinoms

Das führende klinische Symptom eines Endometriumkarzinoms ist die abnorme uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen (ICD-10-Code N95.0). Dadurch können ca. 75 % der Endometriumkarzinome bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Auch azyklische Blutungen bei prä- und perimenopausalen Frauen sind verdächtig und sollten, speziell bei Vorliegen von Risikofaktoren, entsprechend abgeklärt werden (1, 5, 8, 16). Erst wenn die Erkrankung fortschreitet und sich der Krebs auf die umliegenden Organe ausgebreitet

hat, treten weitere Beschwerden auf. Blutungsanämie sowie diverse abdominale Symptome, zunehmender Bauchumfang (Aszites), Obstipation und urologische Symptome (Miktionsprobleme bis Harnstau) sind Symptome des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (17).

Bei asymptomatischen Frauen (mit oder ohne erhöhtem Risiko, siehe Tabelle 3-3) werden Früherkennungsuntersuchungen mit transvaginalen Ultraschall mangels Evidenz, dass dadurch ein Überlebensvorteil besteht, nicht empfohlen. Selbst bei Hochrisikopopulationen gibt es derzeit keine sicheren Belege dafür, dass ein Screening die Mortalität reduzieren kann (5, 14).

Diagnose des Endometriumkarzinoms

Bei Auftreten einer abnormen prämenopausalen vaginalen Blutung erfolgt eine gynäkologische Untersuchung, eine transvaginale Sonografie und eine Zytologie der Zervix, um andere Pathologien (z. B. gestörte Frühschwangerschaften, Zervixpathologien, Myome oder andere Malignome) als Blutungsursache auszuschließen (1, 5). Da einer abnormen prämenopausalen Blutung in nahezu 99 % der Fälle eine benigne Ursache zugrunde liegt, ist eine histologische Abklärung nur bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (u. a. Endometriumdicke > 20 mm, BMI > 30, suspekter Zytologie, Polypen, Diabetes, Lynch-Syndrom) sowie im Falle einer hämodynamisch relevanten oder rezidivierenden Blutungsstörung empfohlen (Abbildung 1) (5).

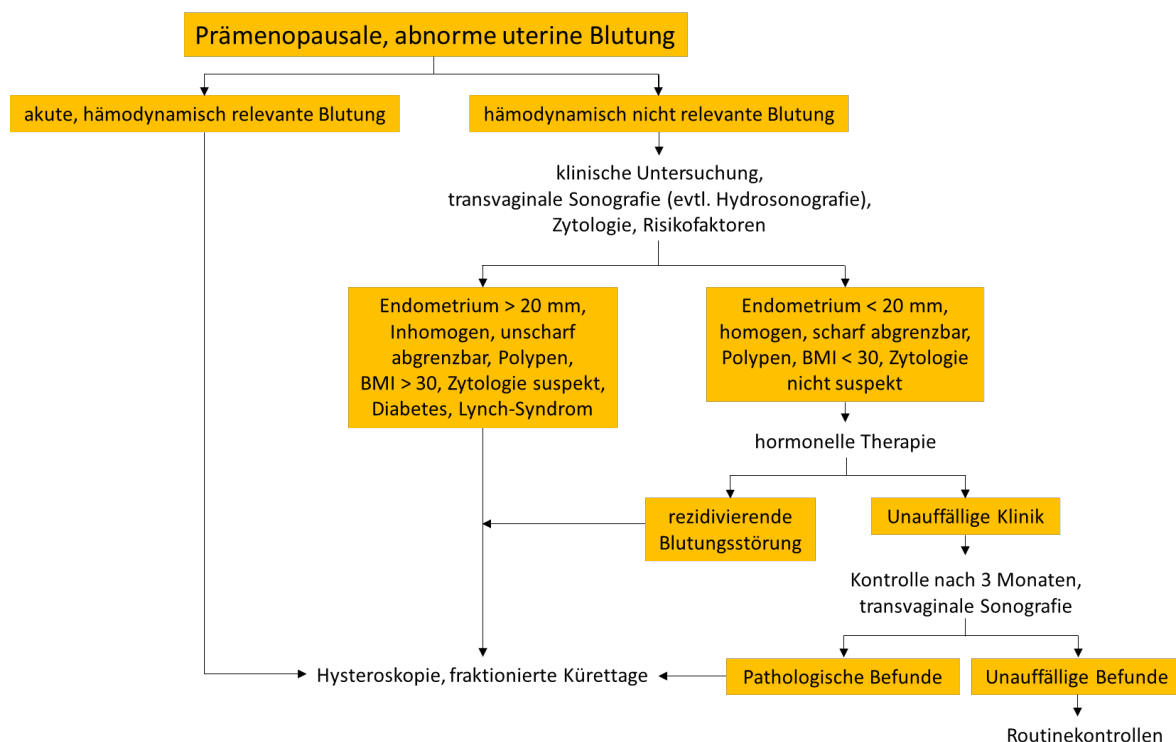


Abbildung 1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei abnormen Blutungen bei prämenopausalen Frauen

Quelle: nach (5)

BMI: Body-Mass-Index

Bei erstmaliger postmenopausaler Blutung und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm sollte nach drei Monaten eine klinische und sonografische Kontrolluntersuchung erfolgen (siehe auch Abbildung 2). Die transvaginale Sonografie dient insbesondere der Beurteilung und Messung der Endometriumdicke. Eine endometriale Dicke von ≤ 3 mm schließt eine endometriale Pathologie mit einer Sensitivität von 98 % nahezu aus (5, 18). Im Fall einer rezidivierenden Blutung oder einer Dickenzunahme des Endometriums ist eine histologische Abklärung indiziert (1, 5). Liegt ein auffälliger Endometriumbefund vor (Endometrium > 3 mm, nicht abgrenzbar, inhomogen oder unscharf begrenzt) oder lässt sich kein verwertbares zytologisches Material gewinnen, sollte ebenfalls eine histologische Abklärung erfolgen (1, 5).

Die definitive Diagnose eines Endometriumkarzinoms erfordert eine Gewebeprobe. Ergibt der transvaginale Ultraschall, dass die Gebärmutter Schleimhaut auffällig verdickt ist, oder liegen andere Risikofaktoren bzw. eine rezidivierende Blutungsstörung vor, wird die Gebärmutter mittels Gebärmutter Spiegelung (Hysteroskopie) weiter untersucht. Gleichzeitig wird die Gebärmutter Schleimhaut ausgeschabt (Abrasio oder Kürettage). Weitere Verfahren zur Gewinnung von Gebärmutter Schleimhaut sind Pipelle und Tao Brush, die ohne Narkose durchgeführt werden können. Die Gebärmutter Schleimhaut wird anschließend feingeweblich untersucht (5, 19, 20).

Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Erkrankung oder bei speziellen Fragestellungen stehen als weitere bildgebende Untersuchungen die Röntgenuntersuchung des Brustkorbs, die Ultraschalluntersuchung des Bauchs sowie die Schnittbildgebung (Computertomografie [CT], Magnetresonanztomografie [MRT] oder Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie [PET-CT]) zur Verfügung (20).

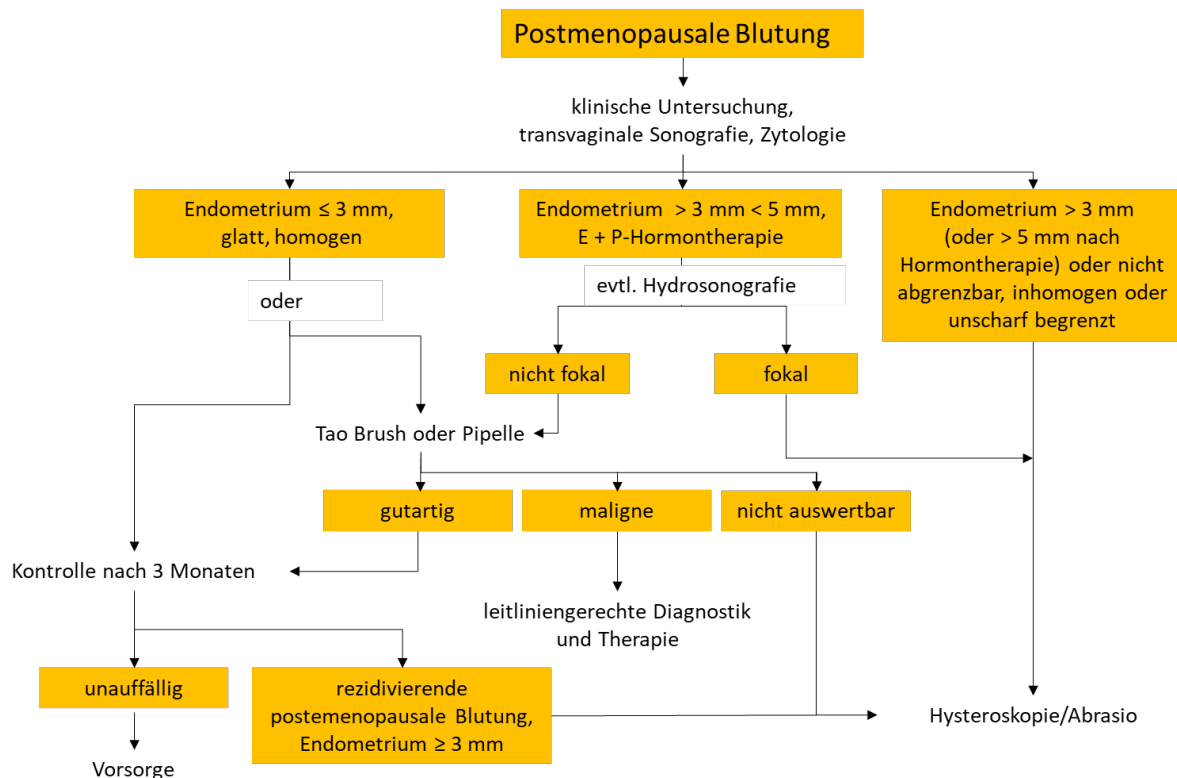


Abbildung 2: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen

Quelle: nach (5)

E: Estrogen/Östrogen, P: Progesteron

Klassifikation, Grading und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Die histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen erfolgt nach den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und ist sowohl prognostisch, als auch therapeutisch von Bedeutung (5, 7). Mit rund 80 % zählt die Mehrheit der Endometriumkarzinome zu den endometrioiden Karzinomen (6, 8, 10), gefolgt von den serösen (3-10 %) und den klarzelligen (2-3 %) Karzinomen (5, 6).

Das histopathologische Grading erfolgt nach den Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Kriterien, anhand derer endometrioiden Endometriumkarzinome basierend auf dem Vorliegen solider, nicht-plattenepithelialer Anteile in drei Grade (G1-G3) unterteilt werden (siehe Tabelle 3-4): G1-Tumoren sind dem normalen Gewebe noch ähnlich und gelten als wenig aggressiv; es sind ≤ 5 % solide Anteile nachweisbar. G2-Tumoren sind histologisch mäßig differenziert, mit soliden Anteilen von 6-50 %. Liegen > 50 % solide Anteile vor, handelt es sich um ein G3-Endometriumkarzinom. Dieses wird als schlecht differenziert oder undifferenziert beschrieben und ist mit einem aggressiven Wachstum assoziiert. Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2020 werden, auf Basis prognostischer Studien, G1- und G2-Tumoren als „low grade“ und G3-Tumoren als „high grade“ klassifiziert. Seröse, klarzellige, de- bzw. undifferenzierte Endometriumkarzinome und

Karzinom sarkome zählen aufgrund ihres biologischen Verhaltens per definitionem zu den High-Grade-Karzinomen (5, 20).

Tabelle 3-4: Grad der Entdifferenzierung des Endometriumkarzinoms

Grad	Eigenschaft	Histologie	WHO-Grading
G1	Gut differenziert	≤ 5 % solide Anteile	Low grade
G2	Mäßig differenziert	6-50 % solide Anteile	Low grade
G3	Schlecht differenziert oder undifferenziert	> 50 % solide Anteile	High grade
Quellen: (5, 20) WHO: Weltgesundheitsorganisation			

Die Feststellung und Beschreibung der anatomischen Ausbreitung eines malignen Tumors (Staging) erfolgt auf Basis der Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Tumor, Node, Metastasis, TNM)-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (Node, N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Das endgültige Staging des Endometriumkarzinoms erfolgt postoperativ (pTNM). Neben der TNM-Klassifikation maligner Tumoren wird in der Gynäkologie die von der FIGO vorgeschlagene Einteilung verwendet. Auf Basis des histopathologischen Befundberichtes und des operativen Stagings erfolgt die Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach den FIGO-Kriterien (Tabelle 3-5) (5, 7, 21, 22).

Tabelle 3-5: FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (2020)

FIGO-Stadien	TNM-Kategorie	Definition	
-	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
-	T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor	
I ^a	T1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	
IA ^a	T1a	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums	
IB	T1b	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums	
II	T2	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus	
III	T3 und/oder N1/N2	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben	
IIIA	T3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)	
IIIB	T3b	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)	
IIIC	N1/N2	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ^b	
IIIC1	N1	Metastasen in Beckenlymphknoten	
IIIC2	N2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten	
IV	IVA	T4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ^c
IVB	M1	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)	
<p>a: Die alleinige Beteiligung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden</p> <p>b: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden</p> <p>c: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie</p> <p>Quellen: (5, 22)</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; TNM: Tumor, Lymphknoten, Metastasen</p>			

Krankheitsverlauf und Prognose des Endometriumkarzinoms

Die Prognose von Patient:innen mit Endometriumkarzinom wird vorrangig durch das Stadium der Erkrankung und die Histopathologie bestimmt. Zunehmend an prognostischer Bedeutung gewinnen die vier molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms. Das Tumorstadium reflektiert u. a. das Ausmaß der lokoregionären Ausbreitung sowie der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Während Patient:innen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium I oder II eine günstige Prognose haben, ist bei Patient:innen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer (7, 19, 21, 23-25) (siehe Abbildung 3).

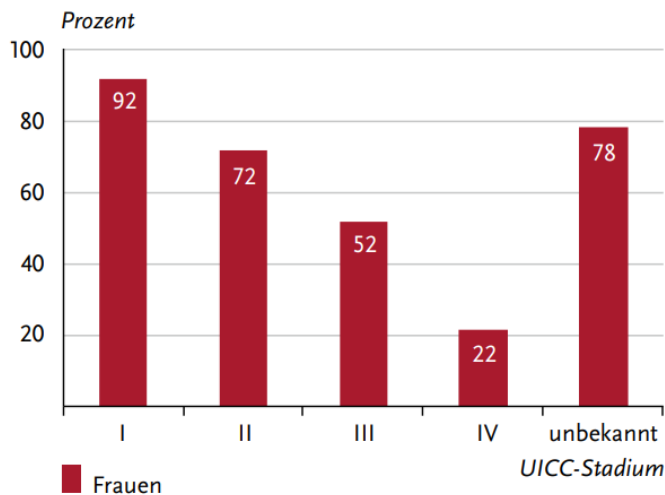


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2019-2020

Quelle: (6)

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

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind (26).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapie des Endometriumkarzinoms

Entsprechend den Zahlen aus verschiedenen Krebsregistern in Deutschland befinden sich rund 16,8-26,4 % der Patient:innen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (III/IV) der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.4) (27-31). Trotz der guten Prognose in den frühen Krankheitsstadien sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate in den fortgeschrittenen Stadien drastisch (5, 7, 32, 33). Eine ähnlich ungünstige Prognose weisen die Fälle auf, die nach kurativer Therapie eine Fernmetastase entwickeln. Patient:innen mit lokalisierter Erkrankung haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 95 %, während die 5-Jahres-Überlebensrate von Patient:innen mit regional und entfernt metastasierter Erkrankung

bei etwa 40 % bzw. 15 % liegt (34). Abhängig vom Krankheitsstadium entwickeln sich bei etwa 7,0-7,3 % (Stadien I-II) bis hin zu 43,3-49,1 % (Stadien III-IV) der Patient:innen im Verlauf Rezidive (35-38).

Die Standardtherapie des frühen Endometriumkarzinoms ist eine operative Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) mit beidseitiger Adnexexstirpation sowie ggf. pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Bei Patient:innen mit hohem Risiko für eine Progression kann zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie (sequenziell oder simultan) durchgeführt werden (5).

Die Behandlung des primär fortgeschrittenen (Stadium III und IV) und rezidivierenden Endometriumkarzinoms hängt maßgeblich davon ab, ob durch eine Operation makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Sofern Aussicht auf eine Komplettresektion des Tumors besteht, wird sowohl in der primär fortgeschrittenen als auch in der rezidivierenden Situation eine operative Therapie durchgeführt (5). Bei Patient:innen mit nicht lokal therapierbarer Erkrankung kann eine systemische Therapie durchgeführt werden (5).

Für die chemotherapeutische Behandlung eines fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms hat sich in der klinischen Praxis Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als wirksame und handhabbare Therapieoption etabliert. Eine Alternative mit vergleichbarer Wirksamkeit ist die Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel. Aufgrund der besseren Verträglichkeit ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie jedoch Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zu bevorzugen (5). Entsprechend hielt der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dostarlimab fest, dass in der vorliegenden Therapiesituation „[...] vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen [wird].“ Daher ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel „[...] nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.“ (39) Die Empfehlung der S3-Leitlinie basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie GOG 209, welche die geringere Toxizität von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zur Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel bei vergleichbarem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben belegen (5, 40). Damit einhergehend empfehlen auch die Leitlinien der ESMO sowie der ESGO/ESTRO/ESP Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als Standard-Chemotherapie bei Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (24, 41). Der Stellenwert des Regimes Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel wird zudem durch eine Auswertung der prospektiven deutschen Registerstudie SMARAGD belegt: Unter 166 eingeschlossenen Patient:innen, die im Zeitraum von 2022-2024 beobachtet wurden, war Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel mit 62,0 % die vorwiegend eingesetzte Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms (42). Hinsichtlich der Dosierung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel unterscheiden sich die Empfehlungen der verfügbaren Leitlinien. Während gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Carboplatin in einer Dosierung von AUC 6 in Kombination mit

Paclitaxel 175 mg/m² verabreicht werden soll (5), empfehlen die Leitlinien der ESMO sowie der ESGO/ESTRO/ESP Carboplatin AUC 5-6 in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² (24, 41). In deutschen Kliniken und Praxen wird nach Aussage der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Carboplatin AUC 5 in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dieser Dosierung standardmäßig eingesetzt (43). Eine aktuelle Auswertung der prospektiven, deutschen Registerstudie SMARAGD zeigt ebenfalls, dass die Mehrheit der Patient:innen, die mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der Erstlinie behandelt werden, Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 (63,1 %) und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² (57,3 %) erhalten (44).

Die Immuntherapie gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. Zuletzt wurden im Juli 2024 Durvalumab sowie im Dezember 2023 Dostarlimab, jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, zur Behandlung von Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommen, zugelassen (45, 46). Die Zulassung von Dostarlimab beschränkt sich dabei auf Patient:innen mit dMMR/MSI-H-Status. Für Durvalumab erfolgt die anschließende Erhaltungstherapie abhängig vom MMR-Status als Durvalumab Monotherapie (dMMR) oder in Kombination mit Olaparib (Mismatch-Reparatur-Prozess [Proficient Mismatch Repair, pMMR]). Gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie ist der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren jedoch derzeit nur für Patient:innen mit Progression nach mindestens einer vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie empfohlen. Bei Patient:innen mit rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie haben sich Pembrolizumab oder Dostarlimab, jeweils als Monotherapie, als wirksame Therapieoptionen erwiesen. Für Patient:innen mit pMMR-Status sollte gemäß Leitlinienempfehlung eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib durchgeführt werden (5).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom sind begrenzt. Mit Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Dostarlimab wurde das Behandlungsspektrum in der Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms nach platinbasierter Chemotherapie, für die es bis vor Kurzem noch keinen Behandlungsstandard gab, maßgeblich erweitert (5). Für Patient:innen in der Erstlinie sind bisher die beiden Immun-Checkpoint-Inhibitoren Dostarlimab und Durvalumab jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zugelassen (47, 48). Die Zulassung für Dostarlimab beschränkt sich dabei auf dMMR-Patient:innen. Für Durvalumab erfolgt die sich an die Kombinationstherapie aus Durvalumab und Chemotherapie anschließende Erhaltungstherapie für dMMR-Patient:innen als Durvalumab-Monotherapie, für pMMR-Patient:innen als Kombinationstherapie aus Durvalumab und Olaparib. Somit besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen unabhängig vom MMR-Status zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zielgerichtete und

immuntherapeutische Ansätze weiter zu erforschen und somit einem breiten Patientenkollektiv zugänglich zu machen.

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist ein vielversprechender, zielgerichteter Ansatzpunkt für die Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. In der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868 zeigt Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall, KI]: 0,62 [0,51; 0,75], $p = < 0,001$). Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,57; 0,79], $p = < 0,031$). Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab sowie einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vergleichbar (49).

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel steht Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, unabhängig vom MMR-Status, eine neue, zielgerichtete und wirksame Erstlinientherapie zur Verfügung, die einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv leistet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI) definiert „Endometriumkarzinom“ über die ICD-10-Codes C54-C55 (6). Die Kategorie C54 umfasst die sechs Subkategorien bösartiger Neubildungen des Isthmus uteri (C54.0), des Endometriums (C54.1), des Myometriums (C54.2), des Fundus uteri (C54.3) sowie des Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend (C54.8) bzw. nicht näher bezeichnet (C54.9). Unter der Kategorie C55 werden bösartige Neubildungen des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet, codiert (50).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen fassen Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 zusammen. Die darin dargestellten Daten basieren auf der Datenbank des ZfKD des RKI (für das jeweils aktuellste verfügbare Jahr [Inzidenz und Mortalität: 2022, Prävalenz: 2019] (51), sowie auf der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 (für das Jahr 2020). Für das mittlere Erkrankungsalter (Median) sowie die absoluten und relativen Überlebensraten wird ebenfalls die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 herangezogen (6).

Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) für Deutschland

Maßzahl ^a	Frauen
Neuerkrankungen	10.716
Rohe Erkrankungsrate ^b	25,2
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{b, c}	15,3
Medianes Erkrankungsalter	67
Sterbefälle	2.798
Rohe Sterberate ^b	6,6
Altersstandardisierte Sterberate ^{b, c}	3,1
5-Jahres-Prävalenz	43.375
Rohe Prävalenzrate ^b	103,0
a: Es wurde der jeweils aktuellste verfügbare Datenstand berücksichtigt (Angaben zur Inzidenz und Mortalität: 2022, Angaben zur Prävalenz: 2019, medianes Erkrankungsalter: 2020). b: Je 100.000 Personen c: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) Quellen: (6, 51) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^{a, b}	69 (67-75)	57 (55-62)
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^b	78 (76-84)	75 (73-82)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: (6) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		

Bis zum 70. Lebensjahr nimmt die Erkrankungshäufigkeit des Endometriumkarzinoms mit steigendem Alter kontinuierlich zu. Im Alter zwischen 70 und 84 Jahren tritt die Erkrankung

am häufigsten auf (5). Das mittlere Alter (Median) bei Diagnose eines Endometriumkarzinoms liegt bei 67 Jahren (siehe Abbildung 4) (6).

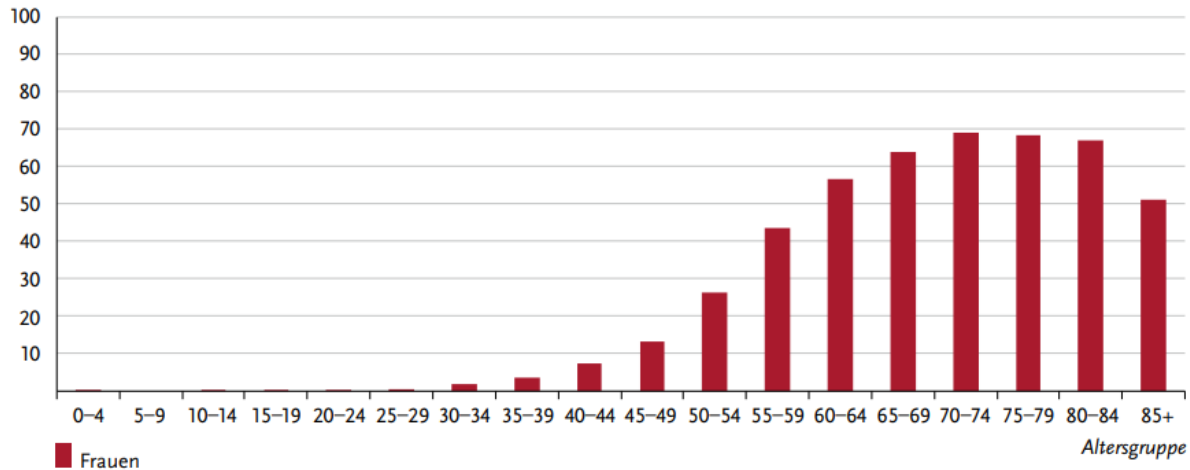


Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54-C55, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen

Quelle: (6)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2022 erkrankten 10.716 Frauen an einem Endometriumkarzinom (siehe Tabelle 3-6) (51).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Endometriumkarzinom in Deutschland bei 43.375 (siehe Tabelle 3-6) (51).

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die rohe Inzidenzrate und die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2024-2029 geschätzt. Danach werden anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2024-2029 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Inzidenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2018-2022

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2018	Weiblich	11.557	27,5
2019		11.629	27,6
2020		11.006	26,1
2021		11.107	26,4
2022		10.716	25,2

Quelle: (51)
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Tabelle 3-9: Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland in den Jahren 2015-2019

Jahr	Geschlecht	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2015	Weiblich	43.720	104,9
2016		43.284	103,5
2017		42.981	102,5
2018		43.120	102,5
2019		43.375	103,0

Quelle: (51)
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Veränderung der Inzidenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2018-2022) zeigten sich keine größeren Variationen in der Anzahl an Neuerkrankungen. Ein Trend zu kontinuierlich steigenden oder sinkenden Fallzahlen ist nicht zu erkennen (siehe Tabelle 3-8).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2024-2029 wird somit von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen. Da ab dem Jahr 2023 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose auf einer Extrapolation der Daten.

Die Inzidenz (Fallzahl) für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre (2025-2029) wird anhand der für das Jahr 2022 ermittelten rohen Inzidenzrate von 25,2 pro 100.000 Personen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet (52). Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 10.831 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-10).

Veränderung der Prävalenz

In den letzten fünf verfügbaren Jahren (2015-2019) zeigten sich keine größeren Variationen in der 5-Jahres-Prävalenz. Ein Trend zu kontinuierlich steigenden oder sinkenden Fallzahlen ist nicht zu erkennen (siehe Tabelle 3-9).

Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2024-2029 wird somit von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen. Da ab dem Jahr 2020 keine Daten zur 5-Jahres-Prävalenz vorliegen, basiert die Prävalenzprognose auf einer Extrapolation der Daten.

Die Prävalenz (Fallzahl) für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre (2025-2029) wird anhand der für das Jahr 2019 ermittelten rohen Prävalenzrate von 103,0 und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 44.269 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2024	Weiblich	42.980	10.831	25,2	44.269	103,0
2025		43.043	10.847	25,2	44.334	103,0
2026		43.093	10.859	25,2	44.386	103,0
2027		43.130	10.869	25,2	44.424	103,0
2028		43.153	10.875	25,2	44.448	103,0
2029		43.163	10.877	25,2	44.458	103,0

a: Variante 6: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau; Lebenserwartung bei Geburt 2070: für Jungen 84,6 Jahre, für Mädchen 88,2 Jahre; Wanderungssaldo: Rückgang von 1,3 Millionen in 2022 auf 250.000 in 2033, danach konstant
Quelle: (51-53)
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patientinnen in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	696-2.250	610-1.973
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 5.

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind (26). Die Bezeichnung Erstlinie bezieht sich auf die erste Therapielinie mit nicht-kurativer bzw. palliativer Intention, wenn kurative Therapieoptionen (in der Regel operative Resektion) bereits ausgeschöpft sind oder nicht infrage kommen.

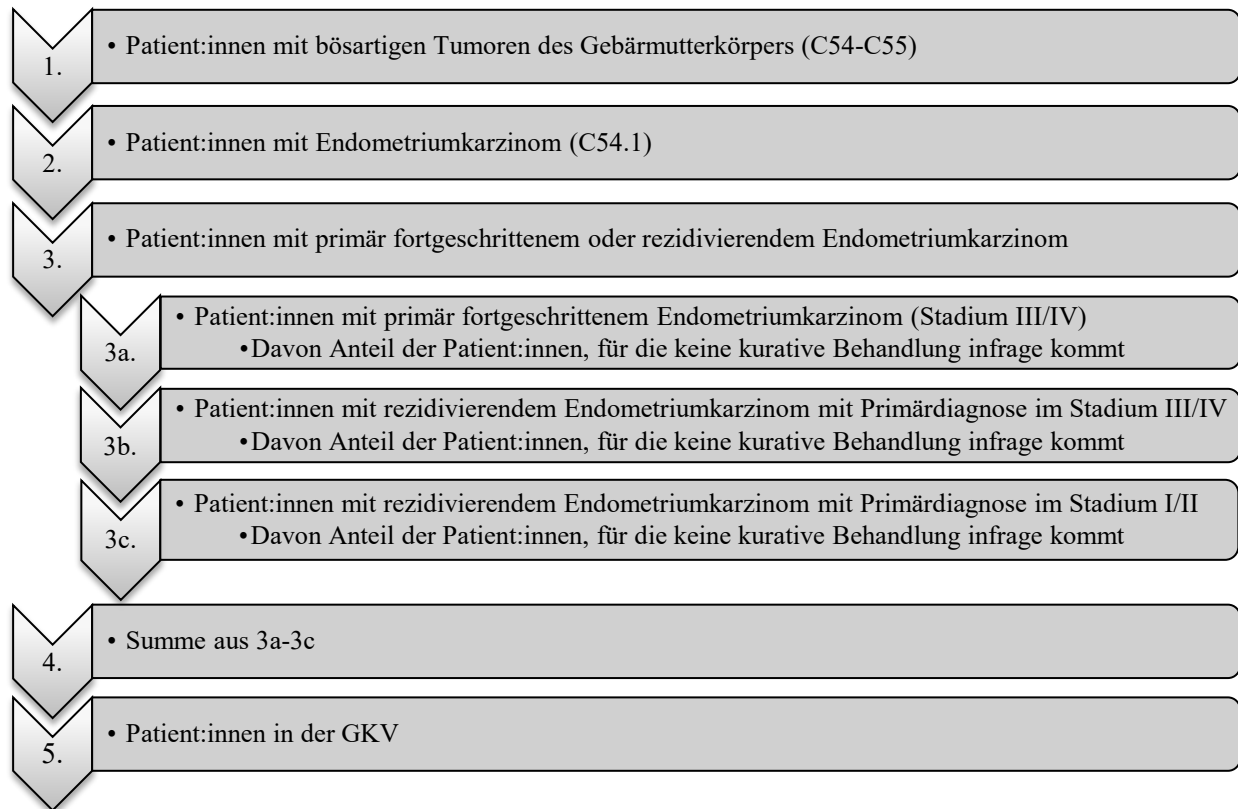


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Schritt 1: Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (C54-C55)

Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um Patient:innen in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms handelt, wird die Inzidenz als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation angeführt. In der Datenbank des ZfKD sind Angaben zum Endometriumkarzinom mit dem ICD-10-Code C54.1 nicht gesondert abrufbar, weshalb im ersten Schritt die Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit den ICD-10-Codes C54-C55 herangezogen wird.

Die Inzidenz (Fallzahl) für das Jahr 2024 wird anhand der für das Jahr 2022 ermittelten rohen Inzidenzrate von 25,2 pro 100.000 Personen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl (Variante 6) von 42.980.000 Frauen berechnet (51, 52). Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 10.831 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (C54-C55) in Deutschland

	Bevölkerungszahl (Frauen) 2024 ^a	Inzidenzrate 2024 ^b	Inzidenz (Fallzahl) 2024 ^c
Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (C54-C55)	42.980.000	25,2	10.831
<p>a: Variante 6: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau; Lebenserwartung bei Geburt 2070: für Jungen 84,6 Jahre, für Mädchen 88,2 Jahre; Wanderungssaldo: Rückgang von 1,3 Millionen in 2022 auf 250.000 in 2033, danach konstant</p> <p>b: Es wird die Inzidenzrate der ZfKD-Datenbank des Jahres 2022 herangezogen, da von keiner relevanten Änderung der Inzidenzrate in den kommenden Jahren auszugehen ist.</p> <p>c: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung</p> <p>Quellen: (51-53)</p> <p>ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>			

Schritt 2: Patient:innen mit Endometriumkarzinom (C54.1)

Ausgehend von der für das Jahr 2024 prognostizierten Inzidenz wird im zweiten Schritt der Anteil der Patient:innen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1) anhand der Daten der Landeskrebsregister ermittelt. Somit liegen repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vor. Für neun Bundesländer stehen aus den Berichten der Krebsregister Angaben zum Anteil von Endometriumkarzinomen (ICD-10 C54.1) an den ICD-10-Codes C54-C55 zur Verfügung (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil von Endometriumkarzinomen (ICD-10 C54.1) an ICD-10-Codes C54-C55 aus Landeskrebsregistern

Krebsregister/Bezugsjahr	Gesamtzahl der Fälle	Anteil C54.1 ^a
Hessisches Krebsregister/2016-2020	3.015	95,1 %
Krebsregister Niedersachsen/2022	1.000	63,5 %
Krebsregister Rheinland-Pfalz/2018	513	80,9 %
Krebsregister Nordrhein-Westfalen/2022	2.107	77,8 %
Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin/2021		
Berlin	484	77,5 %
Brandenburg	264	74,2 %
Krebsregister Schleswig-Holstein/2023	343	85,7 %
Krebsregister Hamburg/2022	200	93,0 %
Krebsregister Baden-Württemberg/2021	1.506	80,7 %
Krebsregister Bremen/2021	86	81,4 %
Untergrenze:		63,5 %
Obergrenze:		95,1 %
a: Fälle ohne zuordenbare Lokalisation werden über die ICD-10-Codes C54.9 (Bösartige Neubildung des Corpus uteri, nicht näher bezeichnet) und C55.9 (Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) sowie im Krebsregister Niedersachsen C80.9 (Unbekannte Primärlokalisation) klassifiziert und gehen in die Berechnung ein Quellen: (28, 30, 31, 54-59) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme		

Der Anteil der Endometriumkarzinome (ICD-10 C54.1) an den ICD-10-Codes C54-C55 liegt den Angaben der Landeskrebsregister zufolge bei 63,5-95,1 %. Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen ergibt sich somit eine Spanne von 6.878-10.300 Patient:innen mit einem Endometriumkarzinom.

Schritt 3: Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Schritt 3a: Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III/IV)

Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt (26). In Schritt 3a wird zunächst der Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ermittelt. Definitionsgemäß handelt es sich bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen um Tumoren der FIGO-Stadien III-IV (60). Der Anteil der Patient:innen mit einem Endometriumkarzinom in den Stadien III-IV bei Primärdiagnose kann anhand der aus verschiedenen deutschen Landeskrebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prozentuale Anteile der Patient:innen mit Endometriumkarzinom in frühen und fortgeschrittenen Stadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Gesamtheit der Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54-C55)

Krebsregister/Bezugsjahr(e)	Gesamtzahl der Fälle	Patient:innen im Stadium I/II ^a	Patient:innen im Stadium III/IV ^a
Bayerisches Krebsregister/2019	1.664	73,6 %	26,4 %
Hessisches Krebsregister/2016-2020	3.015	81,6 %	18,4 %
Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern/2021	227	83,2 %	16,8 %
Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin/2021			
Berlin	484	76,9 %	23,1 %
Brandenburg	264	78,5 %	21,5 %
Krebsregister Schleswig-Holstein/2023	343	74,0 %	26,0 %
Untergrenze:		73,6 %	16,8 %
Obergrenze:		83,2 %	26,4 %
a: Für die Berechnung der prozentualen Anteile werden Fälle ohne Angabe des Krankheitsstadiums nicht berücksichtigt Quellen: (27-31) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme			

Zur Berechnung des Anteils der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom werden die Unter- und Obergrenze der berichteten Anteile der Krebsregister herangezogen (16,8-26,4 %). Bezogen auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl ergibt sich eine Spanne von 1.156-2.719 Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in Deutschland. Da für die Berechnung der prozentualen Anteile der Tumorstadien jene Fälle mit unbekanntem Krankheitsstadium nicht berücksichtigt wurden, ist von einer gewissen Unsicherheit der Angaben auszugehen.

Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt

Für einen beträchtlichen Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom kommen lokale Therapieoptionen mit kurativer Intention (in der Regel operative Resektion) als Primärtherapie zum Einsatz. Diese Patient:innen kommen somit nicht für die Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage (36, 61). Daher werden jene Patient:innen, für die eine kurative Therapie infrage kommt, bei der Herleitung der Patientenpopulation nicht berücksichtigt. Der Anteil der Patient:innen mit kurativer Therapie wurde dabei anhand des Erreichens einer vollständigen Resektion bzw. R0-Resektion abgeleitet.

Da zur Berechnung des Anteils der Patient:innen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die eine kurative Resektion erhalten, keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur

Verfügung stehen, wird im Folgenden auf Literatur aus anderen Ländern mit einem vergleichbaren Versorgungsstandard zurückgegriffen. In einer retrospektiven Analyse von van Wijk et al. lag der Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadien III-IV), die eine operative Resektion als Primärtherapie erhielten, bei 92,5 % (62 von 67 Patient:innen). Der Anteil der Patient:innen, bei denen eine vollständige operative Resektion erreicht werden konnte, lag bei 80,6 % (50 von 62 Patient:innen) (36). In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie von Alagkiozidis et al. lag der Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadien III-IV) mit R0-Resektionsstatus an allen Patient:innen mit einer operativen Resektion als Primärtherapie bei 68,0 % (61). Um der Unsicherheit der Angaben Rechnung zu tragen, wird zur Schätzung des Anteils der Patient:innen, bei denen eine vollständige operative Resektion erreicht werden konnte, eine Spanne von 68,0-80,6 % angenommen. Bezogen auf den Anteil von 92,5 % der Patient:innen, die eine operative Resektion als Primärtherapie erhalten, ergibt sich eine Spanne von 62,9-74,6 % der Patient:innen, für die eine kurative Therapie des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms infrage kommt. Somit verbleiben 25,4-37,1 % der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nicht für eine kurative Primärtherapie infrage kommen und die somit einen Teil der Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bilden (Tabelle 3-15). Ausgehend von der zuvor ermittelten Anzahl an Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Stadium III/IV von 1.156-2.719 ergibt sich somit eine Spanne von 294-1.009 Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne kurative Primärtherapie bzw. ohne vollständige Tumorresektion.

Tabelle 3-15: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Stadium III/IV, die nicht für eine kurative Therapieoption infrage kommen

	Anteil der Patient:innen ^a	Anzahl der Patient:innen ^a	Referenzen
Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	16,8-26,4 %	1.156-2.719	(27-31)
Davon Anteil an operablen Patient:innen	92,5 %	1.069-2.515	(36)
Davon Anteil der Patient:innen mit vollständiger Resektion	68,0-80,6 %	727-2.027	(36, 61)
Anteil der Patient:innen ohne vollständige Resektion an allen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ^b	25,4-37,1 %	294-1.009	-

	Anteil der Patient:innen ^a	Anzahl der Patient:innen ^a	Referenzen
<p>a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt</p> <p>b: Die berechnete Spanne entspricht der Differenz zum Anteil der Patient:innen mit vollständiger operativer Resektion an allen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (62,9-74,6 %). Der Anteil der Patient:innen mit vollständiger operativer Resektion wurde mittels Multiplikation des prozentualen Anteils der operablen Patient:innen (92,5 %) und des prozentualen Anteils der Patient:innen mit vollständiger operativer Resektion (68,0-80,6 %) berechnet</p> <p>Quelle: (53)</p>			

Schritt 3b: Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium III/IV

Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt (26). In den folgenden Schritten 3b und 3c wird der Anteil der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom ermittelt, die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommen. Zunächst werden in Schritt 3b Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ermittelt, die initial für eine kurative Therapie infrage kommen und trotz Behandlung ein Rezidiv erleiden. Wie in Schritt 3a beschrieben, sind 62,9-74,6 % der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom für eine kurative Therapieoption geeignet. Bezogen auf die in Schritt 3a ermittelte Anzahl von Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (1.156-2.719) entspricht dies einer Spanne von 727-2.028 Patient:innen. Da keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem Endometriumkarzinom mit kurativer Therapie verfügbar sind, werden zur weiteren Berechnung Studien europäischer Länder mit vergleichbarem Versorgungsstandard herangezogen. Der Anteil der Patient:innen mit Rezidiv nach kurativer Therapie wurde anhand von zwei retrospektiven Studien abgeleitet: Einer Studie von van Wijk et al. zufolge lag der Anteil der Patient:innen mit Rezidiv nach Primärdiagnose im fortgeschrittenen Stadium und initial kurativer Therapie bei 49,1 % (26 von 53 Patient:innen), bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten (36). Eine ähnliche Rezidivrate zeigte eine Studie von Huijgens & Mertens mit 43,3 % (entsprechend dem gewichteten Mittelwert der Rezidivraten von 37,5 % und 66,7 % für die Stadien III und IV) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 40 Monaten (35). Zur Abbildung der Unsicherheit der Angaben wird für die weitere Berechnung eine Spanne von 43,3-49,1 % der Patient:innen mit Rezidiv nach initial kurativer Therapie angesetzt. Angewendet auf die zuvor ermittelte Anzahl an Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die für eine kurative Therapie infrage kommen, ergeben sich 315-996 Patient:innen mit Rezidiv.

Anteil der Patient:innen mit Rezidiv, für die keine kurative Behandlung infrage kommt

Ein Teil der Patient:innen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom kommt auch in der Rezidivsituation noch für eine kurative Behandlung infrage, etwa im Falle eines lokoregionären Rezidivs ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung (5). Da diese Patient:innen nicht Teil der Zielpopulation sind, werden sie in der vorliegenden Berechnung nicht berücksichtigt. Da keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit

fortgeschrittenem, rezidivierendem Endometriumkarzinom mit kurativer Therapie verfügbar sind, werden zur weiteren Berechnung Studien europäischer Länder mit vergleichbarem Versorgungsstandard herangezogen. Van Wijk et al. zufolge zeigten 7 von 26 Patient:innen (26,9 %) mit fortgeschrittenem, rezidivierendem Endometriumkarzinom keine nachweisbare Erkrankung nach der Rezidivtherapie (36), weshalb bei diesen Patient:innen von einer kurativen Therapie des Rezidivs ausgegangen werden kann. Eine Studie von Siegenthaler et al. berichtete, dass bei 5 von 47 Patient:innen (10,6 %) mit Rezidiv eines fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms ein lokoregionäres Rezidiv ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung vorlag (62). Folglich ist von einem Anteil von 10,6-26,9 % der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose in den Stadien III-IV auszugehen, für die eine kurative Behandlung des Rezidivs infrage kommt. Umgekehrt kommen 73,1-89,4 % der Patient:innen nicht mehr für eine kurative Therapie des Rezidivs infrage (Tabelle 3-16). Bezogen auf die zuvor ermittelte Anzahl an Patient:innen, die ein Rezidiv nach kurativer Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms entwickeln, ergibt sich eine Spanne von 230-890 Patient:innen, für die keine kurative Therapie des Rezidivs infrage kommt und die somit einen Teil der Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bilden.

Tabelle 3-16: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium III/IV, für die keine kurative Behandlung des Rezidivs infrage kommt

	Anteil der Patient:innen ^a	Anzahl der Patient:innen ^a	Referenz
Anteil der Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	16,8-26,4 %	1.156-2.719	(27-31)
Davon Anteil der Patient:innen mit kurativer Behandlung	62,9-74,6 %	727-2.028	siehe Schritt 3a
Davon Anteil der Patient:innen mit Rezidiv	43,3-49,1 %	315-996	(35, 36)
Davon Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Behandlung infrage kommt ^b	10,6-26,9 %	33-268	(36, 62)
Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt (an allen Patient:innen mit Rezidiv) ^c	73,1-89,4 %	230-890	
a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt b: Der Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Therapie infrage kommt, wurde definiert als Anteil der Patient:innen mit lokoregionärem Rezidiv (35) oder Anteil der Patient:innen, bei denen nach der Rezidivtherapie keine Erkrankung mehr nachweisbar ist (36) c: Die berechnete Spanne entspricht der Differenz zum Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Therapie infrage kommt Quelle: (53)			

Schritt 3c: Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium I/II

Zusätzlich zu Patient:innen in fortgeschrittenen Stadien umfasst das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel auch Patient:innen, deren Erkrankung im Frühstadium (d. h. FIGO-Stadien I-II) diagnostiziert wurde und die im weiteren Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv erleiden. Der Anteil der Patient:innen in den Stadien I-II liegt entsprechend den Angaben der deutschen Landeskrebsregister bei 73,6-83,2 % (Tabelle 3-14). Bezogen auf Schritt 2 ergibt sich eine Spanne von 5.062-8.570 Patient:innen. In diesen frühen Stadien treten Rezidive in 7,0-7,3 %¹ der Fälle auf, bei einem Beobachtungszeitraum von 3-6 Jahren (35, 37, 38). Somit ergibt sich eine Spanne von 354-626 Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose in den Stadien I-II.

Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt

Rezidive, die bei frühen Endometriumkarzinomen auftreten, sind häufig lokal begrenzt und werden daher lokal und mit kurativer Intention behandelt (5). Da diese Patient:innen nicht Teil der Zielpopulation sind, werden sie in der vorliegenden Berechnung nicht berücksichtigt. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Jeppesen et al. erhielten 44,0 % der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose in den Stadien I-II eine rein lokale Therapie des Rezidivs (d. h. operative Resektion oder Bestrahlung) (37). Die verbleibenden 56,0 % der Patient:innen erhielten somit keine kurative Behandlung des Rezidivs. Eine weitere retrospektive Studie mit insgesamt 2.691 Patient:innen mit frühem Endometriumkarzinom berichtete eine lokoregionäre Rezidivrate von 3,7 % (38). Bei einer Rezidivrate von insgesamt 7,2 %, welche in dieser Studie beobachtet wurde, entspricht dies einem Anteil von 51,4 % an allen Rezidiven. Der Anteil an Patient:innen mit einem nicht-lokoregionären Rezidiv lag demnach bei 48,6 %. Somit ergibt sich eine Spanne von 48,6-56,0 % der Patient:innen mit Rezidiv nach Primärdiagnose im Stadium I/II, für die keine kurative Behandlung infrage kommt (Tabelle 3-17). Bezogen auf die zuvor ermittelte Anzahl an Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose in den Stadien I-II ergeben sich 172-351 Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt und die somit Teil der Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sind.

¹ Die Rezidivrate von 7,3 % entspricht einem gewichteten Mittelwert, der anhand der Rezidivraten für Stadium I und Stadium II, welche der Publikation von Huijgens & Mertens entnommen wurden, berechnet wurde: Die prozentualen Anteile der Patient:innen (94,4 % in Stadium I und 5,6 % in Stadium II) wurden mit der jeweiligen Rezidivrate (6,5 % für Stadium I und 20,0 % für Stadium II) multipliziert und die gewichteten Raten addiert.

Tabelle 3-17: Herleitung des Anteils der Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium I/II, für die keine kurative Behandlung des Rezidivs infrage kommt

	Anteil der Patient:innen ^a	Anzahl der Patient:innen ^a	Referenz
Anteil der Patient:innen mit Primärdiagnose im Stadium I/II	73,6-83,2 %	5.062-8.570	siehe Schritt 3a
Davon Anteil der Patient:innen mit Rezidiv	7,0-7,3 %	354-626	(35, 37, 38)
Davon Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Behandlung infrage kommt ^b	44,0-51,4 %	156-322	(37, 38)
Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt (an allen Patient:innen mit Rezidiv) ^c	48,6-56,0 %	172-351	
<p>a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt</p> <p>b: Der Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Therapie infrage kommt, wurde definiert als Anteil der Patient:innen mit lokoregionärem Rezidiv (35) oder Anteil der Patient:innen, bei denen nach der Rezidivtherapie keine Erkrankung mehr nachweisbar ist (36)</p> <p>c: Die berechnete Spanne entspricht der Differenz zum Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Therapie infrage kommt</p> <p>Quelle: (53)</p>			

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a-3c

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst Patient:innen mit primär fortgeschrittenem (Schritt 3a) und rezidivierendem Endometriumkarzinom (Schritte 3b-3c), die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen. Aus der Summe der Schritte 3a-3c ergibt sich eine Spanne von 696-2.250 Patient:innen.

Schritt 5: Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung

Im Jahr 2023 waren 74.256.932 Personen gesetzlich krankenversichert (63). Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.669.326 Personen (64) im Jahr 2023 ergibt sich somit ein Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland von 87,7 % (siehe Tabelle 3-18). Bezogen auf Schritt 4 ist von 610-1.973 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

Tabelle 3-18: Anzahl an Patient:innen in der GKV

	2023
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	84.669.326
GKV-Versicherte^b	74.256.932
Anteil GKV-Versicherte	87,7 %
GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	610-1.973
a: Bevölkerungsstand zum Stichtag 31. Dezember 2023 Stand: 14. Juni 2024	
b: Jahresdurchschnitt 2023, Stand: 07. Mai 2024	
Quellen: (63, 64)	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Die schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-19 zusammengefasst.

Tabelle 3-19: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil der Patient:innen	Anzahl der Patient:innen^a	Referenzen
1. Patient:innen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (C54-C55)	-	10.831	(51, 52)
2. Patient:innen mit Endometriumkarzinom (C54.1)	63,5-95,1 %	6.878-10.300	(28, 30, 31, 54-59)
3. Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom			
3a. Patient:innen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III/IV)	16,8-26,4 %	1.156-2.719	(27-31)
Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Behandlung infrage kommt	62,9-74,6 %	727-2.028	(36, 61)
Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt	25,4-37,1 %	294-1.009	

Schritt	Anteil der Patient:innen	Anzahl der Patient:innen ^a	Referenzen
3b. Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium III/IV	43,3-49,1 %	315-996	(35, 36)
Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Behandlung infrage kommt	10,6-26,9 %	33-268	(36, 62)
Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt	73,1-89,4 %	230-890	
3c. Patient:innen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Primärdiagnose im Stadium I/II	7,0-7,3 %	354-626	(35, 37, 38)
Anteil der Patient:innen, für die eine kurative Behandlung infrage kommt	44,0-51,4 %	156-322	(37, 38)
Anteil der Patient:innen, für die keine kurative Behandlung infrage kommt	48,6-56,0 %	172-351	
4. Summe aus 3a-3c	-	696-2.250	-
5. Patient:innen in der GKV	87,7 %	610-1.973	(63, 64)
a: Alle Berechnungen wurden mit gerundeten Zahlen durchgeführt Quelle: (53) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patientinnen 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 3-20: 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 Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Anhaltspunkt für einen nicht- quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen	610-1.973
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Für erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind, konnte im Vergleich zur zVT in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten zum Ausmaß des Zusatznutzens sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sowie zur Herleitung der Zielpopulation finden sich in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf aktuelle Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD. Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 herangezogen.

Zur Abschätzung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2024-2029 wurden die aus der ZfKD-Datenbank ermittelten Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Frauen multipliziert.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (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. Ouassou K, Klingelhöfer D, Brüggmann D. Endometriumkarzinom. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2020;70(6):287-91.
2. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin. 2015. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/kid-glossar.pdf>. [Zugriff am: 23.09.2024]
3. Gupta D. Clinical Behavior and Treatment of Endometrial Cancer. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. 2017(2).
4. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-S113.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Version 3.0. – Juni 2024. AWMF-Registernummer: 032-034OL. 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
6. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.09.2024]
7. Bock N, Emons G. Neue Aspekte bei der Therapie des Endometriumkarzinoms. Gynäkologische Praxis. 2018;43:1-12.
8. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. Dtsch Arztebl Int. 2010;108(34-35):571-7.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1983;15(1):10-7.
10. Kiechle M, Schlag PM. Endometriumkarzinom. Der Onkologe. 2017;23(1):2-4.
11. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.
12. Hiller GGR, Höhn AK, Mayr D, Brambs CE, Horn L-C. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick. Die Pathologie. 2023;44(6):392-400.
13. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. Fam Cancer. 2013;12(2):229-40.
14. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1):16-41.
15. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 1995;85(2):304-13.
16. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(2):170-5.
17. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG). Manual der Gynäkologischen Onkologie. 2023. Verfügbar unter: <https://ago-austria.at/manual/>. [Zugriff am: 23.09.2024]

18. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):160-7.
19. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*. 2016;93(6):468-74.
20. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). Patientinnenleitlinie Krebs des Gebärmutterkörpers. Eine Information für Patientinnen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Krebs-des-Gebaermutterkoerpers_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
21. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*. 2017(3).
22. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. 2020.
23. Lax SF, Tamussino KF, Lang PF. Metastasierung von Malignomen des Uterus und therapeutische Konsequenzen. *Der Pathologe*. 2016;37(6):549-56.
24. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
25. Schmutzler R. Hereditäres Endometriumkarzinom: Plädoyer für Genanalysen in der Regelversorgung. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(11).
26. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
27. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL\(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg|_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x\)=X](https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg|_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x)=X). [Zugriff am: 23.09.2024]
28. 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: 23.09.2024]
29. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Interaktiver Bericht des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Stand: März 2023. Verfügbar unter: <https://kr-mv-interaktiv.med.uni-greifswald.de/interaktiverBericht/>. [Zugriff am: 23.09.2024]
30. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Interaktiver klinischer Bericht. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/behandlungsort-berlin/>. [Zugriff am: 23.09.2024]
31. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktiver Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein. Stand: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]

32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Cancer. 2024. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
34. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 2019;134(1):49-57.
35. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):179-86.
36. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1648-55.
37. Jeppesen MM, Mogensen O, Hansen DG, Iachina M, Korsholm M, Jensen PT. Detection of recurrence in early stage endometrial cancer - the role of symptoms and routine follow-up. *Acta Oncol*. 2017;56(2):262-9.
38. Francis SR, Ager BJ, Do OA, Huang YJ, Soisson AP, Dodson MK, et al. Recurrent early stage endometrial cancer: Patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecologic oncology*. 2019;154(1):38-44.
39. 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) Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). Stand: 20. Juni 2024. 2024.
40. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841-50.
41. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-77.
42. iOMEDICO AG. SMARAGD. Quartalsreport Datenstand 30.06.2024 2024.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-226 Dostarlimab. 2023.
44. iOMEDICO AG. SMARAGD. Sonderauswertung Datenstand 30.06.2024. 2024.
45. European Medicines Agency (EMA). JEMPERLI (Dostarlimab): EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jemperli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]

46. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information. IMFINZI®. Stand: August 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
47. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® (Durvalumab) 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2024.
48. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation JEMPERLI (Dostarlimab) 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2024.
49. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (Bethesda MD USA). Pembrolizumab (MK-3475) Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. 2023.
50. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2024. Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51-C58). 2024. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/block-c51-c58.htm>. [Zugriff am: 23.09.2024]
51. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55, Stand: September 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 23.09.2024]
52. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tabelle 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1726476341460#abreadcrumb>. [Zugriff am: 23.09.2024]
53. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2024.
54. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Online-Jahresbericht des Krebsregisters Niedersachsen. Stand: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]
55. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/2021. Stand: November 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
56. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Online-Jahresbericht. Stand: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]
57. Bremer Krebsregister. Interaktiver Bericht. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]
58. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Interaktiver Bericht. Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]

59. Krebsregister Hamburg. Interaktiver Bericht, Stand: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/localization>. [Zugriff am: 23.09.2024]
60. Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, Scambia G, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecologic oncology*. 2024;184:245-53.
61. Alagkiozidis I, Grossman A, Tang NZ, Weedon J, Mize B, Salame G, et al. Survival impact of cytoreduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2015;14:61-6.
62. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, Rau TT, Nastic D, Ghaderi M, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecologic oncology*. 2022;165(2):230-8.
63. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 07. Mai 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2023. Datenstand: 14. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 23.09.2024]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-21 bis Tabelle 3-29 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Pembrolizumab:</u> <u>Kombinationsphase:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2)	<u>1. Jahr:</u> 6 Zyklen	<u>1. Jahr</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Erhaltungsphase:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2)	5,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben (1, 3)	<u>1. Jahr:</u> 6 Zyklen	<u>1. Jahr</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten gegeben (1, 3-5)	<u>1. Jahr:</u> 6 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 1 Tag je Zyklus
			<u>Folgejahr:</u> 8,3 Zyklen	<u>Folgejahr:</u> 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben (3, 6)	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5-6 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten gegeben (3-5)	6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapien wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen</p> <p>AUC: Area Under the Curve; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>				

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

Die Behandlungsmodi, die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-21 die in der Studie KEYNOTE 868 oder die in der klinischen Praxis üblichen bzw. der S3-Leitlinie beschriebenen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden

Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt (2).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Bei Anwendung in Kombinationen sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen (2).

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind in der vorliegenden Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Die Kombinationstherapie ist jedoch als Therapieempfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien enthalten und stellt derzeit den Versorgungsstandard dar (3, 4). Da in den Fachinformationen keine Angaben für die Kombinationstherapie angegeben sind, wurde der in der Studie KEYNOTE 868 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung mit Pembrolizumab in der Kombinationsphase mit einer Dosierung von 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus, 6 Zyklen) als intravenöse Infusion gegeben wird. Anschließend erfolgt in der Erhaltungsphase die Gabe von Pembrolizumab als Monotherapie in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus, 14 Zyklen). Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt in der Kombinationsphase jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Paclitaxel wird als intravenöse Infusion über 180 Minuten bei einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) gegeben. Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten mit einer Dosis von AUC 5 (1).

Grundsätzlich sollte die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität bzw. bis zur maximalen für die Indikation angegebenen Therapiedauer erfolgen (2). Gemäß Studienprotokoll entspricht die Behandlungsdauer bei Pembrolizumab je 1 Tag in 20 Zyklen, also maximal 20 Behandlungstage. Paclitaxel und Carboplatin werden in Kombination mit Pembrolizumab für je 6 Zyklen gegeben. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr (1).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Carboplatin und Paclitaxel

Der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel stellt eine zulassungsübergreifende Anwendung dar, da beide Wirkstoffe in der vorliegenden Indikation in Deutschland keine Zulassung besitzen. In nationalen und internationalen Leitlinien wird jedoch vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms empfohlen. Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften entspricht Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel dem derzeitigen Therapiestandard in Deutschland.

Da in den Fachinformationen somit keine Angaben für die Kombinationstherapie angegeben sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus den

Leitlinien im Anwendungsgebiet sowie von in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata dargestellt. Diese unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Dosierung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms eine Dosierung von AUC 6 (3), während in den Leitlinien der ESMO und ESGO/ESTRO/ESP Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5-6 empfohlen wird (4, 5). Daten zur Evaluierung der Versorgungsrealität hingegen zeigen, dass in deutschen Kliniken und Praxen aufgrund der besseren Verträglichkeit Carboplatin in der Dosierung AUC 5 standardmäßig eingesetzt wird (7, 8). Um diese Unterschiede in der Dosierungsempfehlung adäquat abzubilden, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie daher für Carboplatin in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel eine Dosisspanne von AUC 5-6 herangezogen.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Paclitaxel wird als intravenöse Infusion über 180 Minuten bei einer Dosierung von 175 mg/m² KOF gegeben. Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten mit einer Dosis von AUC 5-6 (3-5).

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung bei nicht-ansprechendem Tumor, progressiver Erkrankung und/oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen abgesetzt werden. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist jedoch nicht angegeben (6, 9, 10). In der Literatur finden sich im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel Therapiedauern zwischen 6 und 9 Zyklen (11, 12), aktuelle Literatur aus Deutschland gibt eine Therapiedauer von 6 Zyklen an (7). In Übereinstimmung mit dem Studiendesign der Studie KEYNOTE 868, bei der im Vergleichsarm Carboplatin und Paclitaxel ebenfalls 6 Zyklen verabreicht wurden, wird hier entsprechend eine Therapiedauer von maximal 6 Zyklen angenommen (13). Daraus ergibt sich für Carboplatin und Paclitaxel jeweils eine Anzahl von 6 Behandlungstagen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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 ^a (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Pembrolizumab:</u> <u>Kombinationsphase:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	<u>1. Jahr:</u> 11,7 Tage ^a
		<u>Erhaltungsphase:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	<u>Folgejahr:</u> 8,3 Tage ^a
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben	<u>1. Jahr:</u> 6 Tage <u>Folgejahr:</u> 0 Tage
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	<u>1. Jahr:</u> 6 Tage <u>Folgejahr:</u> 0 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben	6 Tage
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5-6 wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	6 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapien wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen</p> <p>AUC: Area Under the Curve; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

Die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet über einen definierten Zeitraum. Für die Kombinationsphase mit Pembrolizumab, Carboplatin und Paclitaxel wird eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen zugrunde gelegt. Die anschließende Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie in der Erhaltungsphase erfolgt für bis zu 14 Zyklen.

Die zVT ist in ihrer Behandlungsdauer beschränkt. Für die Kombinationstherapie Carboplatin und Paclitaxel wird eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen zugrunde gelegt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Pembrolizumab</u> 1. Jahr: <u>Kombinationsphase:</u> 21-Tage-Zyklus: 6 Tage	<u>Pembrolizumab:</u> 1. Jahr: <u>Kombinationsphase:</u> 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 1. Jahr: <u>Kombinationsphase:</u> 6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.200 mg
		<u>Erhaltungsphase:</u> 42-Tage-Zyklus: 5,7 Tage	<u>Erhaltungsphase:</u> 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Erhaltungsphase:</u> 5,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 22,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.280 mg

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)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Pembrolizumab:</u> <u>Folgejahr:</u> <u>Erhaltungsphase:</u> 42-Tage-Zyklus: 8,3 Tage	<u>Pembrolizumab:</u> <u>Folgejahr:</u> <u>Erhaltungsphase:</u> 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Pembrolizumab:</u> <u>Folgejahr:</u> <u>Erhaltungsphase:</u> 8,3 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 33,2 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.320 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 309,8 mg (175 mg/m ² KOF); 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.980 mg

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)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> 637,5 mg (AUC 5); 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg <u>Paclitaxel:</u> 1 Durchstechflasche à 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 450 mg und 6 Durchstechflaschen à 150 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 309,8 mg (175 mg/m ² KOF); 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.980 mg

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)
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> 637,5 mg (AUC 5); 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg Durchstechflasche und 1 Durchstechflasche à 50 mg 765,0 mg (AUC 6); 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg	<u>Carboplatin:</u> AUC 5 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 450 mg und 6 Durchstechflaschen à 150 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.900 mg AUC 6; 6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 600 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 150 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.800 mg
Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapien wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen AUC: Area Under the Curve; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m ² : Quadratmeter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 zbAM auf dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr der Studie KEYNOTE 868 (1).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in der zVT basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (6, 9, 10). Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden aktuelle Therapieempfehlungen aus aktuellen Leitlinien sowie Behandlungsprotokolle aus der klinischen Praxis berücksichtigt (3, 4, 7, 14, 15).

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 (16) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (17) berechnet. 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 (18). Für die Berechnung des Verbrauchs wird ausschließlich die durchschnittliche KOF von Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen von 69,2 kg ausgegangen (16).

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (17):

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

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

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

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,77 m² für Frauen, mit deren Hilfe der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen errechnet (1,77 m², siehe vorheriger Abschnitt). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen

verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Für Carboplatin wird eine Dosis von AUC 5 oder AUC 6 empfohlen (3-5). Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel:

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

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

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

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt. Gemäß den Angaben des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2022 45,9 Jahre für Frauen (19). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (20). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden auch für die Berechnung der Carboplatin-Dosis dem Mikrozensus 2021 entnommen (Frauen: 69,2 kg) (16).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (21):

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

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

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

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

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

$$\text{Carboplatin-Dosis} (\text{♀}) = 765,0 \text{ mg}$$

Daraus ergibt sich eine Carboplatin-Dosis von 637,5 mg für die Kombination mit Pembrolizumab und Paclitaxel, die einmal pro Zyklus verabreicht wird und eine Carboplatin-Dosis von 637,5-765,0 mg als Kombinationstherapie mit Paclitaxel.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.743,07 €	2.587,70 € ^a (2.743,07 € - 153,37 € ^b - 2,00 € ^c)
Paclitaxel	AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 845,77 €	804,17 € ^a (845,77 € - 39,60 € ^b - 2,00 € ^c)
	PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 94,15 €	88,22 € ^a (94,15 € - 3,93 € ^b - 2,00 € ^c)
Carboplatin	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 450 mg 1 Stück: Taxe-VK = 228,24 €	215,95 € ^a (228,24 € - 10,29 € ^b - 2,00 € ^c)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,06 €	77,66 € ^a (83,06 € - 3,40 € ^b - 2,00 € ^c)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,66 €	31,55 € ^a (34,66 € - 1,11 € ^b - 2,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Paclitaxel	AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 845,77 €	804,17 € ^a (845,77 € - 39,60 € ^b - 2,00 € ^c)
	PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 94,15 €	88,22 € ^a (94,15 € - 3,93 € ^b - 2,00 € ^c)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,84 €	285,10 € ^a (300,84 € - 13,74 € ^b - 2,00 € ^c)
Carboplatin	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 450 mg 1 Stück: Taxe-VK = 228,24 €	215,95 € ^a (228,24 € - 10,29 € ^b - 2,00 € ^c)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,06 €	77,66 € ^a (83,06 € - 3,40 € ^b - 2,00 € ^c)
	CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,66 €	31,55 € ^a (34,66 € - 1,11 € ^b - 2,00 € ^c)
Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2024		
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte		

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: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

Die Angaben in Tabelle 3-24 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Packungsgröße die günstigste Alternative darstellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 15. September 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
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-23) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-24) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV- Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV- Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel + Carboplatin	<u>1. Jahr</u>		
	Pembrolizumab ^a	31.052,40 € ^a	97.874,80 € ^a
	Pembrolizumab ^b	59.517,10 € ^b	
	Paclitaxel	5.354,34 €	
	Carboplatin	1.950,96 €	
	<u>Folgejahr</u>		
	Pembrolizumab ^c	87.981,80 € ^c	87.981,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel	5.354,34 €	7.305,30 €-7.720,20 €
	Carboplatin	1.950,96 €-2.365,86 €	
a: Pembrolizumab: 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (6 Zyklen) b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus (5,7 Zyklen) c: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus (8,3 Zyklen) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-25 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient:in und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 97.874,80 € im 1. Jahr bzw. 87.981,80 € im Folgejahr pro Patient:in.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zVT Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 7.305,30 €-7.720,20 € pro Patient:in für die GKV an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-26: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	<u>1. Jahr</u> 11,7 <u>Folgejahr</u> 8,3
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	<u>1. Jahr</u> 11,7 <u>Folgejahr</u> 8,3

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 ^a
Paclitaxel	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x täglich (p.o.)	1	6
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	1	6
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	1	6
Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Paclitaxel	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr ^a
Paclitaxel	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x täglich (p.o.)	1	6
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	1	6
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	1	6
Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	6
<p>In der Tabelle werden nur die GKV-Leistungen angezeigt, die bei den Therapien verschieden sind</p> <p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapien wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: Peroral</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-26 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Zyklus pro Jahr zusammengestellt.

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

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (2).

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin und Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (6, 9, 10).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (2). Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (6, 9, 10).

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

Paclitaxel

Prämedikation

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel hat bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen. Zum Beispiel mit Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistamin und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (6, 9).

Dexamethason: Vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason zweimal täglich oral eingenommen, dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg (22).

Dimetinden: Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des Körpergewichts mit 1 mg/10 kg dosiert. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg für Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 6,9 mg, dies entspricht 2 Ampullen Dimetinden à 4 mg (23).

Cimetidin: Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/ml (24).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Carboplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg (2 x täglich) (p.o.)	4,68 €
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	6,68 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg (2 x täglich) (p.o.)	4,68 €
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	6,68 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3,48 €
Carboplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: Peroral	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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 (25).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (26). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig (27).

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.

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024). Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg) berechnet und mit 4,68 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung mit 6,68 € abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2 ml) mit 3,48 € abgerechnet (Tabelle 3-27)

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (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 3-28: 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 ^{a, b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<u>1. Jahr:</u> 1.170,00 € <u>Folgejahr:</u> 830,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	<u>1. Jahr:</u> 45,60 € <u>Folgejahr:</u> 66,40 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	<u>1. Jahr:</u> 600,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	<u>1. Jahr:</u> 600,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	<u>1. Jahr:</u> 118,14 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg (2 x täglich) (p.o.)	<u>1. Jahr:</u> 116,88 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 50,10 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	<u>1. Jahr:</u> 34,80 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	<u>1. Jahr:</u> 2.735,52 € <u>Folgejahr:</u> 896,40 €

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 ^{a, b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	600,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	118,14 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg (2 x täglich) (p.o.)	116,88 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	50,10 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	34,80 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	600,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.519,92 €
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapie wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen</p> <p>b: Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: Peroral</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-26 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-27 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

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

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 97.874,80 €	<u>1. Jahr:</u> 365,52 €	<u>1. Jahr:</u> 2.370,00 €	<u>1. Jahr:</u> 100.610,32 €
		<u>Folgejahr:</u> 87.981,80 €	<u>Folgejahr:</u> 66,40 €	<u>Folgejahr:</u> 830,00 €	<u>Folgejahr:</u> 88.878,20 €

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 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	7.305,30 € - 7.720,20 €	319,92 €	1.200 €	8.825,22 € - 9.240,12 €
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Chemotherapien wird jeweils von einer Begrenzung auf 6 Zyklen ausgegangen</p> <p>Quelle: (28)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

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.

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist in Europa in Kombination mit Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, zugelassen.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 610-1.973 Patient:innen geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 868 brachen 16,4 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen ab (siehe auch Modul 4).

Patientenpräferenzen

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

- Die Entscheidung der Patient:innen generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen (Immune-Mediated Adverse Reactions, imARs) oder wegen der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den/die Arzt:Ärztin oder die Patient:innen.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel,

das Studienprotokoll der Studie KEYNOTE 868, aktuelle Leitlinien (aus Deutschland und Europa) sowie Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis.

Die Kosten des zbAM und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (<https://www.kbv.de/html/ebm.php>) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (26). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (16). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (17).

Alle Quellen sind nach den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (Bethesda MD USA). Pembrolizumab (MK-3475) Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. 2023.
2. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Version 3.0. – Juni 2024. AWMF-Registernummer: 032-034OL. 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
4. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860-77.

5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
6. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm. Stand: September 2020.
7. Ralser DJ, Condic M, Otten LA, Koensgen D, Stope MB, Egger EK, et al. Evolving treatment landscape of advanced endometrial cancer - A current perspective from a German tertiary referral center for gynecological oncology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;282:61-3.
8. iOMEDICO AG. SMARAGD. Sonderauswertung Datenstand 30.06.2024. 2024.
9. AxioNovo GmbH. Fachinformation axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
10. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
11. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, Pectasides E, Sykiotis C, Koumarianou A, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;109(2):250-4.
12. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841-50.
13. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159-70.
14. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3902-8.
15. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, Herzog T, Sorosky J, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1173-8.
16. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 23.09.2024]
17. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04. 2012.
19. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022). 2024. Verfügbar unter: https://www.bib.bund.de/Permalink.html?cms_permaid=1217910. [Zugriff am: 04.10.2024]

20. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2024. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin?oldid=590068> [Zugriff am: 23.09.2024]
21. Medscape. Carboplatin AUC Dosing (Calvert). 2024. Verfügbar unter: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>. [Zugriff am: 23.09.2024]
22. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD[®] 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022.
23. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
24. Ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm[®] 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
26. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 23.09.2024]
27. 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.
28. MSD Sharp & Dohme GmbH. 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

Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC)

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE 868

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Chemotherapie oder Placebo und Chemotherapie wurde bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 20 Zyklen fortgeführt (bis zu ca. 24 Monaten). Patienten mit messbarer Erkrankung, die am Ende von Zyklus 6 eine gemäß RECIST stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen aufwiesen, durften nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin in Kombination mit Pembrolizumab oder Placebo für bis zu 10 Zyklen fortsetzen. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte in den ersten 9 Monaten alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

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

Zulassungsstudie KEYNOTE 868

Patienten mit Endometriumsarkom, einschließlich Karzinosarkom, oder Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen (imARs) zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Patientenkarte:

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-30: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025
2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	4Q 2024
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS-Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2027
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.	1Q 2025
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht	4Q 2028

Beschreibung	Fällig am
<p>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</p>	3Q 2026
<p>DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PAES: Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure</p>	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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 3-31 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.

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

Tabelle 3-31: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Patientenkarte 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potenzielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (SCT), die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener SCT, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

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

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

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-32 beschrieben.

Tabelle 3-32: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Hepatitis HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von 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-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten \geq 50 %igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. * Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf \leq 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; RCC: Nierenzellkarzinom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-32 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2

Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis 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 ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

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

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

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (*veno-occlusive disease*, VOD) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindelgefühl und Ermüdung/Fatigue berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Lassen Sie die Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit/Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

Chemische und physikalische Stabilität 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 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®. 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 (1).

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: September 2024.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA® v44.0. 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 3-33 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 3-33 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 3-33: 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)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) hat den Stand Oktober 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-12, 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 3-12 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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