

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt

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
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Symptome des Zervixkarzinoms	15
Tabelle 3-2: Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien zur Klassifikation des invasiven Zervixkarzinoms	17
Tabelle 3-3: Übersicht über die verschiedenen Bestrahlungsarten im Zuge einer Radiochemotherapie.....	23
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C53	27
Tabelle 3-5: Inzidenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland in den Jahren 2013-2022; Datenbasis ZfKD	29
Tabelle 3-6: Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland in den Jahren 2010-2019; Datenbasis ZfKD	30
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre 2025– 2029.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	32
Tabelle 3-9: Anteil der Patient:innen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium III bis IVA	34
Tabelle 3-10: Anzahl der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom	34
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen in der GKV	35
Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-18: Relevante Ziffern des EBM zur Berechnung der Kosten strahlentherapeutischer Behandlungen.....	51
Tabelle 3-19: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	53
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	58
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	60
Tabelle 3-24: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	71
Tabelle 3-25: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	74
Tabelle 3-26: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	76
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021	28
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 2019-2020	28
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D-CRT	3D-konformale Strahlentherapie
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
APC	Antigen-Presenting Cell (Antigen-präsentierende Zelle)
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag – Ärzte
BTC	Biliary Tract Cancer (Gallengangskarzinom)
cm	Zentimeter
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Zervikale intraepitheliale Neoplasie)
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	External Beam Radiation Therapy (Perkutane Strahlentherapie)
EPAR	European Public Assessment Report
EQD2	Equivalent Dose in 2 Gy Fractions) (Äquivalenzdosis von 2 Gy)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission (Liste der EU-Referenztermine und -Häufigkeiten für die Einreichung von PSURs)
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G1-L2-W2	Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GOP	Gebührenordnungsposition
GVHD	Graft-versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HPV	Humanes Papillomvirus
HR-HPV	Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus
i.v.	Intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IGABT	Image-Guided Adaptive Brachytherapy
IgG4	Humane Immunglobuline vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemisch
imARs	Immune-mediated Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDR	Low-Dose-Rate
m ²	Quadratmeter
M	Fernmetastasen
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Bedeutung
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Lymphknoten
n. a.	Nicht anwendbar
NCI	US National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study
PAP	Papanicolaou-Test
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PDR	Pulse-Dose-Rate
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSURs	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses
T	Primärtumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis

Abkürzung	Bedeutung
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumetrische Arc-Technik)
VOD	Lebervenenverschlusskrankheit (Veno-Occlusive Disease)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 21. Oktober 2024 um „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen

Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt“ erweitert [1].

Entsprechend der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie [External Beam Radiation Therapy, EBRT], gefolgt von einer Brachytherapie) für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms wie folgt definiert:

- EBRT in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 30. September 2020 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (G-BA-Beratungsanforderung 2020-B-210) statt. Das der Beratung zugrunde gelegte, geplante Anwendungsgebiet lautete „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patient:innen (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB [nodal-positive] oder FIGO 2014 Stadium III-IVA [entweder nodal-positive oder nodal-negative Erkrankung]) mit einem lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom angezeigt“. Der G-BA hat folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt [2]:

- EBRT in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

Der G-BA wies in der Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, entsprechend der nationalen S3-Leitlinie (Stand: September 2014, Version 1.0), das Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder positivem Lymphknotenbefall (pN1) und ohne klinischen oder pathologischen Befund von Fernmetastasen (c/pM0) verstanden wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht für eine Operation (Hysterektomie) infrage kommen. Der G-BA stellt fest, dass die Behandlung des Zervixkarzinoms stadienabhängig erfolgt und dass aus den internationalen Leitlinien und den für die G-BA-Beratung eingegangenen Stellungnahmen für das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom im kurativen Setting eine deutliche und einhellige Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit anschließender Brachytherapie als Primärtherapie hervorgeht. Dies trifft laut G-BA auch auf

die frühen Stadien (FIGO-Stadium IB2 und IIA2) und das gleichzeitige Vorliegen mehrerer prä- oder postoperativ nachgewiesener Risikofaktoren zu. Als Risikofaktoren werden u. a. die Tumorgröße, die Resektionsränder, der Nachweis von pelvinem bzw. paraaortalem Lymphknotenbefall oder pathologisch bestätigtem Befund für Lymphknotenbefall (pN1) gesehen.

Mit Bezug auf die Radio(chemo)- bzw. Strahlentherapie verweist der G-BA zudem darauf, dass gemäß S3-Leitlinie neue intensitätsmodulierte Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes zum Einsatz kommen sollten. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die Tomotherapie und die volumetrische Arc-Technik (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) sind in der Therapie des Zervixkarzinoms einzusetzen. Daher empfiehlt der G-BA eine Anwendung der zuvor genannten Techniken. Bei einer Abweichung oder der Anwendung anderer Verfahren sollte die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext im Dossier diskutiert werden.

Mit Blick auf die Empfehlungen der Leitlinie fordert der G-BA, dass, ergänzend zur Radio(chemo)therapie, die Brachytherapie ein fester Bestandteil im kurativen Therapiekonzept der Primärtherapie sein sollte. Hierfür stehen verschiedene Techniken (Low-Dose-Rate [LDR], High-Dose-Rate [HDR] und Pulse-Dose-Rate [PDR]) zur Verfügung. Diese vom G-BA aufgeführten und in der Studie KEYNOTE A18 angewandten Techniken werden im Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Nutzendossiers näher erläutert.

Des Weiteren erläuterte der G-BA zum Zeitpunkt der Beratung, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine etwaigen Beschlüsse des G-BA zu stattgefundenen Nutzenbewertungen vorlagen. Dies trifft zum Stand der Einreichung dieses Dossiers nach wie vor zu.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu:

- KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) handelt es sich bei dieser Änderung um eine Einschränkung und Präzisierung des Anwendungsgebietes, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung hat. Das finale Anwendungsgebiet wird von dem Anwendungsgebiet, das der G-BA-Beratung zur Festlegung der zVT zugrunde lag, umfasst und somit bedarf es keiner Anpassung der zVT.

MSD folgt der Auffassung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. In der Studie KEYNOTE A18 erfolgt der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von Brachytherapie) zur Behandlung

des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms entsprechend gegenüber der vom G-BA als zVT benannten perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie.

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 [1] und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch [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 2020-B-210. Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. 2020.

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.

Grundlagen Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist eine bösartige Neubildung des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) und wird in der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) unter dem Code C53 („Bösartige Neubildung der Cervix uteri“) geführt [1]. Bei etwa 80 % der Betroffenen geht ein Zervixkarzinom vom Plattenepithelgewebe der Muttermundschleimhaut aus, in etwa 20 % der Fälle hingegen liegt ein Adenokarzinom vor, das auf einen höher gelegenen Ursprung am Übergang zwischen Gebärmutterkörper und Gebärmutterhals hinweist. Seltener sind Mischformen (adenosquamöse Karzinome), das groß- oder kleinzellige neuroendokrine Karzinom oder die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome [2, 3].

Risikofaktoren und Pathogenese

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

Den wichtigsten Hauptrisikofaktor stellt die Infektion mit dem humanen Papillomvirus (HPV), einem doppelsträngigen Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA)-Virus aus der Familie der Papillomaviridae, dar [2, 6, 7]. Mehr als 95 % der Zervixkarzinome werden durch eine persistierende HPV-Infektion verursacht. Derzeit sind ca. 200 unterschiedliche HPV-Typen bekannt, welche in Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen unterschieden werden. Dabei gelten Typ 16 und 18 als besonders karzinogen [7, 8]. HPV wird hauptsächlich durch sexuellen Kontakt, vor allem mit häufig wechselnden Sexualpartnern übertragen. Durch kleine Verletzungen der Gebärmutter Schleimhaut gelangt das HPV zu den basalen Plattenepithelzellen und infiziert diese anschließend. Die Onkoproteine E5, E6 und E7, die vom HPV-Genom kodiert werden, sind die Haupttreiber der Onkogenese im gesunden Zervixepithel. Die Expression dieser Onkogene führt zur Fehlregulation zahlreicher zellulärer Signalkaskaden, an denen mehrere Proteine beteiligt sind. Eine Fehlfunktion in diesen zentralen Signalwegen für Zellwachstum, Differenzierung und Immunantwort führt zu unkontrollierter Zellteilung und der Entstehung sogenannter zervikaler intraepithelialer Neoplasien (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), aus denen maligne Tumoren hervorgehen können [4, 5]. Die CIN ist eine

präinvasive Läsion, die anhand von Gebärmutterhalsbiopsien und histologischen Untersuchungen in drei Schweregrade eingeteilt wird: CIN 1 entspricht einer niedriggradigen Dysplasie der Zervix uteri mit hoher Rückbildungstendenz, CIN 2 und 3 entsprechen höhergradigen Dysplasien und stellen definierte Vorstufen des Zervixkarzinoms dar [9].

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

Zudem können bestimmte genetische Risikofaktoren, wie z. B. somatische genetische Polymorphismen die Entstehung eines Zervixkarzinoms beeinflussen [2].

Prävention

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

Klinische Symptome und Diagnostik

Bei der CIN im Stadium I (CIN 1) bestehen zumeist keine Frühsymptome. Erst in den fortgeschrittenen Stadien CIN 2 und 3 zeigen sich unterschiedlich starke Symptome, die in Tabelle 3-1 zusammengefasst sind. Die wesentlichen Symptome bestehen aus abnormen vaginalen Blutungen und Ausfluss, Blut im Urin, Harnwegsinfekten, Lymphödem und Schmerzen in der Lende und im Unterleib. Das invasive Zervixkarzinom äußert sich durch Unterleibs- und Rückenschmerzen, Infiltrierung und Schädigung der Harnblase, Harnleiter und/oder des Rektums, Hydronephrose, Gewichtsabnahme, Lymphödem und durch die Entwicklung von Fernmetastasen (siehe Tabelle 3-1). Oftmals haben die Patient:innen bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium eine hohe Symptomlast [2, 8, 10].

Tabelle 3-1: Symptome des Zervixkarzinoms

Karzinomstufe	Symptome
CIN 1: geringe zervikale Dysplasie	Keine Symptome
CIN 2+3: moderate und schwere zervikale Dysplasie	<ul style="list-style-type: none"> - abnorme vaginale Blutungen (nach dem Geschlechtsverkehr, bei Belastung, Schmierblutungen) - Fluor (übelriechender, z. T. blutiger vaginaler Ausfluss) - Hydronephrose (Harnstau durch Komprimierung der Harnleiter) - Blut im Urin - Harnwegsinfektionen

Karzinomstufe	Symptome
	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphödem (Kompression von Venen oder Lymphgefäßen im Becken mit Stauungssymptomen im Bein) - meist lumbosakrale Schmerzen (im Bereich von Lendenwirbelsäule und Kreuzbein) - ausstrahlende Unterleibsschmerzen Urinations-/Defäkationsbeschwerden, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion) - maligne Wunden, Depression und Fatigue, unerklärliche Gewichtsabnahme
Invasives Zervixkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - Rückenschmerzen - Infiltrierung und Schädigung der Harnblase, Harnleiter und/oder des Rektums - Hydronephrose (Harnstau durch Komprimierung der Harnleiter) - Lymphödem (Kompression von Venen oder Lymphgefäßen im Becken mit Stauungssymptomen im Bein) - Entwicklung von Fernmetastasen
CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasie Quellen: [2, 8, 10]	

Frauen haben erstmalig ab einem Alter von 20 Jahren Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms: Einladung, Information und Aufklärung der anspruchsberechtigten Frauen. Die Untersuchung besteht aus einer Inspektion der Zervix und des Muttermundes, der Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervikalkanal einschließlich nachfolgender zytologischer Untersuchung (Papanicolaou-Test [PAP]-Abstrich) und einer gynäkologischen Tastuntersuchung. Ab einem Alter von 35 Jahren wird Frauen statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus einem HPV-Test (HPV-Screening mittels Polymerase-Kettenreaktion [Polymerase Chain Reaction, PCR]) und einer zytologischen Untersuchung, angeboten [2].

Bei einem Verdacht auf ein Zervixkarzinom kommen weitere Untersuchungsmethoden zum Einsatz, welche eine histopathologische Diagnose durch Entnahme von Biopsiematerial im Rahmen einer Kolposkopie und eine sonografische, wie auch radiologische Bildgebung umfassen können [2].

Die Diagnosestellung und die Festlegung des Tumorstadiums inklusive des Lymphknotenstatus bilden die Voraussetzung für die Therapieentscheidung in diesem Indikationsgebiet.

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Grundlage für die Tumortypisierung stellt die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation von 2014 dar. Die WHO unterscheidet dabei zwischen drei Kategorien von epithelialen Tumoren des Zervixkarzinoms: Plattenepithel-, Drüsen- (Adenokarzinome) und anderen, eher seltenen epithelialen Tumoren, wie adenosquamöse Karzinome, neuroendokrine Tumoren und undifferenzierte Karzinome [10]. Für die Stadieneinteilung wird die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation von 2020

und fakultativ zusätzlich die Klassifikation der FIGO von 2018 herangezogen [2]. Die TNM-Klassifikation richtet sich nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Die FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 hingegen ist eine rein klinische Stadieneinteilung und beruht auf der bimanuellen Untersuchung der Patient:in durch den Gynäkologen. Da die Änderungen der FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2018, in der paraaortale Lymphknoten nicht mehr als Fernmetastasen eingestuft werden, grundlegende Auswirkungen auf die Stadieneinteilung sowie die stadienbasierte Therapieempfehlung haben, ist diese nicht mehr deckungsgleich mit der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation. Während die alten FIGO-Klassifikationen von 2009 und 2014 nur die klinische Untersuchung, Zervixbiopsie und einige zusätzliche Tests erlaubten, schließt die aktuelle FIGO-Klassifikation von 2018 Querschnittsbilder und chirurgisch-pathologische Ergebnisse mit ein. Da diese Bildgebungs- und Pathologieergebnisse in Ländern mit geringen und mittleren Ressourcen möglicherweise nicht verfügbar sind und eine Diskrepanz zur aktuellen TNM-Klassifikation besteht, soll die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation beibehalten werden, die der Stadieneinteilung gemäß FIGO-Klassifikation aus den Jahren 2009 und 2014 entspricht [2, 11]. Die Stadieneinteilung gemäß FIGO-Klassifikation aus den Jahren 2009 und 2014 (es bestehen zwischen den Versionen lediglich Unterschiede im genauen Wortlaut, jedoch nicht bezüglich der Stadieneinteilung) bleibt somit relevant, bis eine Anpassung der TNM-Klassifikation an die FIGO-Klassifikation von 2018 erfolgt ist. Tabelle 3-2 stellt die TNM-Klassifikation der FIGO-Klassifikation aus den Jahren 2009 bzw. 2014 und 2018 gegenüber [2].

Tabelle 3-2: Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien zur Klassifikation des invasiven Zervixkarzinoms

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009/2014) ^a	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
TX	-	-	-	-
0	-	-	-	-
Tis	- ^b	-	-	-
I	I	Tumor begrenzt auf Zervix	I	Tumor begrenzt auf Zervix
T1a	IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009/2014) ^a	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
T1a1	IA1	Stromainvasion von < 3,0 mm in die Tiefe und < 7,0 mm in horizontaler Ausbreitung	IA1	Stromainvasion von < 3,0 mm in die Tiefe
T1a2	IA2	Stromainvasion von > 3,0 mm, aber nicht mehr < 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr < 5,0 mm
	IB	(Makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2	IB	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2
T1b1	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 2,0 cm in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 4,0 cm in größter Ausdehnung	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 2,0 cm aber ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung
Tb3	-	-	IB3	(Makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, < 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009/2014) ^a	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
		als 4,0 cm in größter Ausdehnung		
T2b	IIb	Tumor mit Infiltration des Parametriums, <i>aber nicht bis zur Beckenwand</i>	IIb	Tumor mit Infiltration des Parametriums, <i>aber nicht bis zur Beckenwand</i>
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus (<i>kein krebsfreier Raum zwischen Tumor und Beckenwand</i>) und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	-	-	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung
pN1	-	-	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten
pM1	-	-	IIIC2	Metastasen in para-aortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVA	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens	IVA	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009/2014) ^a	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
M1	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe	IVB	Fernmetastasen
<p>Die FIGO-Stadien III bis IVA werden dem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom zugeordnet und bilden das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossier (graue Färbung).</p> <p>a: FIGO-Stadien gemäß der Klassifikation aus den Jahren 2009 und 2014. Änderungen, die sich in der Version von 2014 gegenüber der Version aus 2009 ergeben haben, werden kursiv dargestellt.</p> <p>b: Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation im Gegensatz zur TNM-Klassifikation nicht enthalten.</p> <p>cm : Zentimeter ; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; mm : Millimeter ; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen</p> <p>Quelle: Modifiziert nach [2]</p>				

Entsprechend der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) werden Patient:innen in den Stadien IIB bis IVA gemäß FIGO 2014 dem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom zugeordnet.

Krankheitsverlauf und Prognose

Zervixkarzinome sind zu Beginn meist asymptomatisch, im weiteren Verlauf können jedoch die bereits in Tabelle 3-1 genannten Symptome wie abnorme vaginale Blutungen, Schmerzen und Ausfluss auftreten.

Laut Robert Koch-Institut (RKI) erkrankten im Jahr 2020 etwa 4.640 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Das Zervixkarzinom liegt damit an Platz 12 der häufigsten Krebsarten bei Frauen in Deutschland [3]. Die Neuerkrankungsraten an Gebärmutterhalskrebs sind in Deutschland in der Altersgruppe der 35- bis 44-jährigen Frauen am höchsten. Insgesamt ist jedoch ein Rückgang der Neuerkrankungsraten für das invasive Zervixkarzinom über die letzten Jahrzehnte zu beobachten, was auf die Einführung der Früherkennungsuntersuchung mittels zytologischen Abstriches zurückzuführen ist. Dieser Trend wird sich voraussichtlich in den nächsten Jahren fortsetzen, wenn sich vor allem in den jüngeren Altersgruppen die Effekte der HPV-Impfung zeigen [2, 3]. Das mittlere Erkrankungsalter am invasiven Karzinom, bei dem der Tumor bereits in das benachbarte Gewebe eingedrungen ist, liegt bei 53 Jahren. Das häufigere in-situ-Karzinom, das noch auf das Ursprungsgewebe beschränkt ist und somit als Krebsvorstufe gewertet wird, kann meist im Rahmen der Früherkennung bei Frauen im Alter zwischen 35 und 40 Jahren festgestellt werden. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt bei 64 % [3].

Anerkannte Prognosefaktoren stellen das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen sowie die Tumorgöße unabhängig vom Tumortyp dar. Darüber hinaus weisen neuroendokrine Tumoren eine schlechte Prognose auf [2].

Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer

Brachytherapie) umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Therapiemöglichkeiten für das Zervixkarzinom sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), der Lebenssituation der Patient:in, des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, des Menopausenstatus, eines potenziellen Kinderwunsches, der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten und etwaiger Risikofaktoren ausgewählt werden. Die Therapieentscheidung bei einem primären Zervixkarzinom sollte individuell und im Rahmen einer partizipativen Entscheidung gemeinsam mit der Patient:in getroffen werden. Sie erfolgt nach der Diagnostik bzw. dem Staging, wobei in kurativer Intention die beiden definitiven Therapieoptionen einer primären Radiochemotherapie und einer primären Operation zur Verfügung stehen [2]. Unter einer definitiven Therapie wird dabei eine Behandlung verstanden, die zur Kuration einer Krankheit eingesetzt wird. Zu den Verfahren, die im Rahmen einer definitiven Therapie eingesetzt werden, zählen unter anderem operative Verfahren sowie Strahlen- oder Chemotherapie [12].

Die S3-Leitlinie benennt als Therapieziel bei Patient:innen mit primärem Zervixkarzinom die Vermeidung einer Über- sowie einer Untertherapie und verweist auf einen unimodalen Therapieansatz, um erhöhte Komorbiditäten durch die Kombination mehrerer Therapieverfahren zu vermeiden [2].

Kurative Therapieoptionen

Operative Verfahren finden in Deutschland hauptsächlich in den Frühstadien IA bis IIA gemäß FIGO 2014 beim lokal begrenzten Zervixkarzinom Anwendung. Die Konisation ist eine operative Therapiemethode für Patient:innen mit bestätigtem Verdacht auf Zellveränderungen bzw. Krebsvorstufen am Gebärmutterhals, die sich unbehandelt zu einem Zervixkarzinom entwickeln könnten [2, 13, 14]. Sofern im Rahmen der Konisation keine Entfernung im Gesunden erfolgt, kann bei Frauen mit Kinderwunsch im Rahmen einer radikalen Trachelektomie die Fertilität erhalten werden. Für Patient:innen ohne Kinderwunsch oder mit abgeschlossener Familienplanung wird die Hysterektomie für das invasive Zervixkarzinom in den frühen Stadien IA1, IA2, IB2 und IIA gemäß FIGO 2014 empfohlen, sofern *kein* Lymphknotenbefall vorliegt [2]. Bei der einfachen Hysterektomie werden Gebärmutter und Zervix entfernt, während das umliegende Gewebe erhalten bleibt. Bei der radikalen

Hysterektomie werden Gebärmutter und Zervix zusammen mit dem umliegenden Gewebe entfernt [2, 15].

Die S3-Leitlinie sieht im lokal fortgeschrittenen Stadium eine Erkrankung, die nicht unimodal behandelt werden kann, sodass der Einsatz von mehreren sukzessive eingesetzten Therapiemodalitäten notwendig wird [2]. Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014 kommen für eine Hysterektomie nicht infrage, da operative Verfahren aufgrund des Lymphknotenbefalls bzw. der Tumorlokalisation im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht geeignet sind [2, 16]. Sie werden stattdessen in ebenfalls kurativer Intention gemäß S3-Leitlinie mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie, einer so genannten Radiochemotherapie behandelt [2, 10, 17]. Gleiches gilt auch für Tumoren in den frühen Stadien IB2 und IIA2 gemäß FIGO 2014, die aufgrund mehrerer histologisch nachgewiesener Risikofaktoren (Tumoreigenschaften bzw. regionärer Lymphknotenbefall) ebenfalls dem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom zugeschrieben werden [2, 16]. Bei der Radiochemotherapie erfolgt eine EBRT gefolgt von einer Brachytherapie simultan zu einer platinhaltigen Chemotherapie. Cisplatin wird hierbei als Radiosensitizer in einer Dosis von 40 mg/m² Körperoberfläche (KOF) wöchentlich über eine Dauer von fünf Wochen als Radiosensitizer verwendet, um eine synergistische Wechselwirkung mit der ionisierenden Strahlung zu erhalten [2, 18]. In der Studie KEYNOTE A18 wird gemäß der Empfehlung der Leitlinie Cisplatin als Radiosensitizer eingesetzt. Nur im sehr seltenen Fall von Kontraindikationen gegen Cisplatin können andere Substanzen eingesetzt werden, wie beispielsweise Carboplatin [2]. Zur optimalen Schonung umliegender Gewebe (Blase, Enddarm, Dünndarm und Ovarien zählen hier u. a. zu den Risikoorganen) während einer Radiochemotherapie sollen als EBRT moderne intensitätsmodulierte Techniken der Radioonkologie zum Einsatz kommen, wobei die 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT) weiterhin Anwendung findet. Eine präzise Anpassung der Strahlendosis wird durch die Anwendung von IMRT sowie ihren verwandten Techniken, der helikalen Tomotherapie und der VMAT gewährleistet [2, 19]. Die Brachytherapie soll bevorzugt von Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen begleitet und entsprechend als Image-Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) im HDR-, LDR- oder PDR-Verfahren durchgeführt werden. Sie kann sowohl intrakavitär durch Einführen umschlossener Strahler in die Gebärmutter oder interstitiell durch Implantation umschlossener Strahler oder Verwendung von Hohlnadeln direkt in das Tumorbett verabreicht werden. Neben der volumetrischen Brachytherapie, bei der die Strahlendosis basierend auf dem gesamten Volumen des Tumors und der umgebenden Risikostrukturen berechnet und verabreicht wird, findet weiterhin auch die punktgerichtete Brachytherapie (Punkt A Methode) Anwendung. Hier wird die Strahlendosis basierend auf spezifischen anatomischen Punkten berechnet und verabreicht. Beide Techniken bieten Vor- und Nachteile und die Wahl der Methode hängt von der verfügbaren Technologie, der Präferenz des Behandlungsteams und den spezifischen Anforderungen der Patient:innen ab [19]. Die Durchführung einer MRT der Beckenregion vor Einleitung der Radiochemotherapie sowie mindestens einer MRT zu Beginn der Brachytherapie wird empfohlen, um die radioaktive Bestrahlungsquelle möglichst nah an das zu bestrahlende Gewebe heranführen zu können. Die Äquivalenzdosis von 2 Gy (Equivalent Dose in 2 Gy Fractions, EQD2) im Bereich des Tumors aus perkutaner Bestrahlung und

Brachytherapie sollte gemäß S3-Leitlinie 85 Gray (Gy) erreichen und eine Gesamtbehandlungsdauer von 45-50 Kalendertagen nicht überschreiten [2]. Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht über die bei einer Radiochemotherapie zur Anwendung kommenden Bestrahlungsarten sowie die angezeigten Dosen.

Tabelle 3-3: Übersicht über die verschiedenen Bestrahlungsarten im Zuge einer Radiochemotherapie

Bestrahlungsart	Dosis und Fraktionierung
Perkutane Strahlentherapie (EBRT)	
3D-CRT	Einzeldose von 1,8-2 Gy; 5 Fraktionen
IMRT	
VMAT	
Brachytherapie (punktgerichtet oder volumetrisch)	
LDR	40-50,4 Gy EQD2; 3-5 Fraktionen
HDR	
PDR	
3D-CRT: 3D-konformale Strahlentherapie; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; EQD2: Äquivalenzdosis von 2 Gy; Gy: Gray; HDR: High-Dose-Rate; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; LDR: Low-Dose-Rate; PDR: Pulse-Dose-Rate; VMAT: Volumetrische Arc-Technik	

Palliative Therapieoptionen

Das Scheitern der Radiochemotherapie gilt für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom als Scheitern des kurativen Therapieansatzes und bedeutet somit in den meisten Fällen den Übertritt zur palliativen Therapie.

Bei etwa 40 % der mit Radiochemotherapie behandelten Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom kommt es innerhalb von 5 Jahren zum Wiederauftreten des Tumors (Rezidiv) [17]. Gleiches gilt für 10-42 % der resezierten Patient:innen. Hier tritt das Rezidiv in 80 % der Fälle bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach Resektion auf [20]. Ein Fortschreiten der Tumorerkrankung nach der Primärtherapie des invasiven Zervixkarzinoms kann einerseits lokal erfolgen und von einer Tumorpersistenz oder von einem Rezidiv im kleinen Becken nach kompletter Remission des Primärtumors ausgehen. Andererseits kann es zum Auftreten von pelvinen oder paraaortalen lymphogenen Metastasen, sowie zu Organmetastasen kommen. Therapieentscheidungen beim Tumorrezidiv sollten sich an der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, am Vorhandensein von Fernmetastasen, am Ausmaß der Metastasierung und an der Art der durchgeführten Primärtherapie, sowie am Allgemeinzustand (Komorbiditäten) und an den Wünschen der Patient:in orientieren. In äußerst seltenen Fällen steht Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom in den Stadien III und IVA gemäß FIGO 2014 nach eingehender Prüfung im Rezidiv eine Beckenexenteration als Therapieoption zur Verfügung. Insgesamt ist die Datenlage hier aber sehr eingeschränkt [10]. Sollten Patient:innen aufgrund der Bildung von Fernmetastasen oder

des weiten Fortschreitens des Tumors weder für einen operativen Eingriff noch für eine Radiochemotherapie im Sinne einer erneuten kurativen Intervention geeignet erscheinen, erfolgt die Behandlung in der palliativen Therapiesituation im Rahmen einer systemischen Therapie [2].

Die Überlebenschancen bei Vorliegen von Metastasen ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechrate auf Chemotherapeutika schlechter ist [2]. Patient:innen mit vorangegangener Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer können erneut mit Cisplatin im Rahmen einer systemischen Chemotherapie behandelt werden [2]. Dabei erfolgt die Gabe von Cisplatin in deutlich höheren Dosen als zuvor, da es hier nicht als Verstärker der Strahlentherapie dient, sondern vielmehr als Zytostatikum direkt auf die Tumorzellen wirken soll. Den Therapiestandard in der Behandlung erwachsener Patient:innen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom stellen in der Erstlinie Platin-basierte Chemotherapien in Kombination mit Paclitaxel, wie die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel ± Bevacizumab oder Cisplatin mit Topotecan als systemische medikamentöse Therapieoptionen dar. Daneben ist auch die Kombination aus Pembrolizumab mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab für Patient:innen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom bei Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) zugelassen [21].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Etwa vier von 10 Frauen können bereits in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert werden. Dennoch liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms bei 64 % [3]. Die Prognose verschlechtert sich im fortgeschrittenen Stadium und die Rezidivraten sind beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom auch unter der gemäß S3-Leitlinie aktuellen optimalen Behandlung mittels Radiochemotherapie hoch [2, 3]. Nur etwa 65-70 % der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom bleiben langfristig tumorfrei [17]. Entsprechend leiden Patient:innen bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht nur an physischen Beschwerden wie Rückenschmerzen, Blasenschwäche und Unterleibsschmerzen, sondern zunehmend auch unter psychischen Belastungen, welche mit der Prognose einhergehen und die Lebensqualität der Betroffenen dramatisch reduzieren. Dabei trifft die Diagnose vor allem vergleichsweise junge Frauen im Alter zwischen 35 und 59 Jahren, die mitten im Leben stehen, aktiv sind und am beruflichen sowie sozialen Leben teilnehmen [2].

Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für alternative Behandlungsoptionen für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) ohne vorherige definitive Therapie, deren Therapiestandard auf die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie abstellt. Neben den klassischen Therapieoptionen wie Chemotherapie und Strahlentherapie werden neue, zielgerichtete Ansätze benötigt, welche die Mechanismen bei der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren berücksichtigen. Immuntherapien spielen hierbei eine zentrale Rolle, da sie in negativ regulierende Stoffwechselwege eingreifen können, die beispielsweise in die T-Zell-vermittelte

Immunantwort involviert sind. So kann die Immunevasion der Tumorzellen verhindert und die körpereigene Immunantwort gegen die Tumorzellen gestärkt werden.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pembrolizumab ist ein Checkpoint-Inhibitor und wirkt als onkologische Immuntherapie über eine Hemmung des Signalwegs des Rezeptors Programmed Cell Death 1 (PD-1) und seiner Liganden PD-L1 und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2). Die Interaktion zwischen PD-L1 auf der Tumorzelle und PD-1 auf der T-Zelle spielt bei der Progression von Tumoren eine große Rolle [22]. Durch die Bindung von Pembrolizumab an den PD-1-Rezeptor sind zytotoxische T-Zellen nicht länger gehemmt und stattdessen in der Lage, eine körpereigene Immunreaktion gegen den Tumor einzuleiten (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Da es sich bei der erhöhten Expression von PD-L1 um einen wichtigen Mechanismus der Immunevasion des Tumors handelt, ist die PD-L1-Expression der Tumorzellen bei vielen Tumorarten u. a. auch beim Zervixkarzinom mit einer schlechteren Prognose assoziiert [23-25]. Für das Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab stellt die PD-L1-Expression hingegen einen positiven prädiktiven Biomarker dar. Dies konnte mittels zahlreicher Studien für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) sowie für das persistierende, rezidivierende oder metastasierende Zervixkarzinom gezeigt werden [26-29].

Im Jahr 2018 wurde Pembrolizumab in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) auf der Grundlage der Studie KEYNOTE 158 für die Zweitlinientherapie von Patient:innen mit rezidivierendem oder metastasierendem PD-L1-positivem Zervixkarzinom und nicht erfolgreicher Erstlinientherapie von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [2, 30]. In der Studie KEYNOTE 826 profitierten Patient:innen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab [29, 31]. Durch den Einsatz von Pembrolizumab als definitive Therapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) können Patient:innen im Anwendungsgebiet nun schon früher profitieren. Zusätzlich ergeben sich durch die Kombination aus Radiotherapie und Immuntherapie weitere Vorteile, die auf den synergistischen Effekt zwischen den beiden Therapieregimen zurückzuführen sind: Der Zelltod, welcher durch eine therapeutische Strahlentherapie verursacht wird, ermöglicht die Freisetzung von zusätzlichen Tumorantigenen. Diese sind in der Lage, Antigen-präsentierende Zellen (Antigen-Presenting Cells, APC) zu aktivieren, was wiederum zum Priming von Antigen-spezifischen T-Zellen führt und eine Immunantwort gegen die Tumorzellen auslöst. Zudem können Strahlentherapie und Chemotherapie auf das Mikromilieu des Tumors einwirken. Dabei kommt es zur Freisetzung von entzündlichen Zytokinen und Chemokinen, die in der Lage sind, T-Zellen anzulocken. Zusammenfassend wird durch die Strahlentherapie die Anzahl der tumorinfiltrierenden zytotoxischen T-Zellen erhöht und gleichzeitig deren Rezeptor-Repertoire vergrößert [32, 33].

Diese synergistischen Effekte führten in der Studie KEYNOTE A18 dazu, dass durch Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt

von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, das Gesamtüberleben, verglichen mit dem Kontrollarm bestehend aus Placebo in Kombination mit einer Radiochemotherapie, deutlich verlängert werden konnte [34, 35].

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, somit ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist und den bestehenden therapeutischen Bedarf der Patient:innen in der Primärtherapie deckt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Einen umfassenden Überblick zu epidemiologischen Daten des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53 „Bösartige Neubildung der Cervix uteri“) bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI. Die hier gezeigten Daten zu Prävalenz und Inzidenz ergeben sich daher vorwiegend aus den Angaben des ZfKD [36]. Ergänzend dazu werden Angaben der Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI verwendet [3].

Die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation sind erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3 zunächst die Darstellung der epidemiologischen Daten hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Zervixkarzinoms. In Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patient:innen ermittelt, bei denen ein lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom der Stadien III bis IVA (gemäß FIGO 2014) vorliegt, welche der Zielpopulation entspricht.

Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

In Deutschland ist das Zervixkarzinom in den letzten Jahrzehnten u. a. durch die Früherkennung und Impfung zu einer weniger häufigen Krebsart geworden und nimmt einen prozentualen Anteil von ca. 2 % der Tumorlokalisationen bei an Krebs neuerkrankten Frauen ein. Laut RKI liegt das Zervixkarzinom an Platz 12 der häufigsten Krebsarten bei Frauen in Deutschland [3].

Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland 4.640 Frauen an einem Zervixkarzinom, dies entspricht einer jährlich rohen Erkrankungsrate von 11,0 Fällen pro 100.000 Frauen [3]. Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Zervixkarzinom für Deutschland.

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

Inzidenz	2019	2020	
Neuerkrankungen	4.700	4.640	
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	11,2	11,0	
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	9,4	9,5	
Mittleres Erkrankungsalter ^c	54	53	
Mortalität	2019	2020	2021
Sterbefälle	1.597	1.546	1.535
Rohe Sterberate ^a	3,8	3,7	3,6
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	2,5	2,4	2,3
Mittleres Sterbealter ^c	65	65	66
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre	10 Jahre	25 Jahre
Prävalenz	17.400	31.400	69.500
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^d	62 (54-71)	54 (50-64)	–
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^d	64 (56-74)	60 (55-72)	–
a: Je 100.000 Personen			
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung			
c: Median			
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme			
Quelle: modifiziert nach [3]			

Nach einem sehr starken Rückgang der Neuerkrankungsraten des Zervixkarzinoms von den 1970er Jahren bis zu den 2000er Jahren, stagnierten die Raten bis zum Jahr 2010. Seitdem sind die Neuerkrankungsraten des invasiven Zervixkarzinoms wieder leicht rückläufig (siehe Abbildung 1). Die Anzahl der Sterbefälle von Patient:innen mit einem Zervixkarzinom in Deutschland liegt derzeit jährlich bei etwas mehr als 1.500 Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt bei 64 % [2, 3].

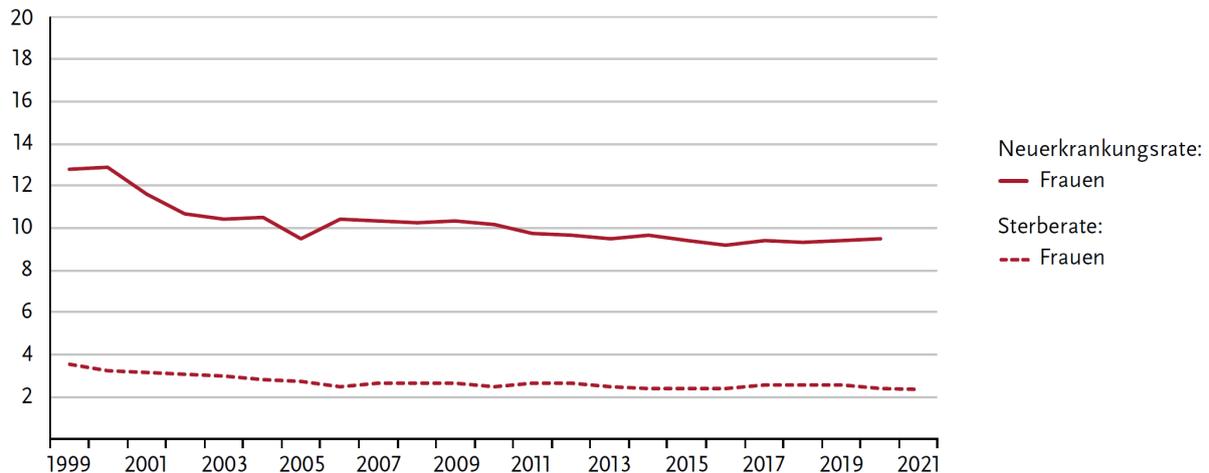


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021

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

Quelle: [3]

Die meisten Neuerkrankungen werden bei jungen Patient:innen im Alter zwischen 35-40 Jahren diagnostiziert. Diese Patient:innen werden häufig im Rahmen der Früherkennung mit einem nicht-invasiven Zervixkarzinom diagnostiziert. Das invasive Zervixkarzinom ist hingegen seltener vertreten, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 53 Jahren (siehe Abbildung 2).

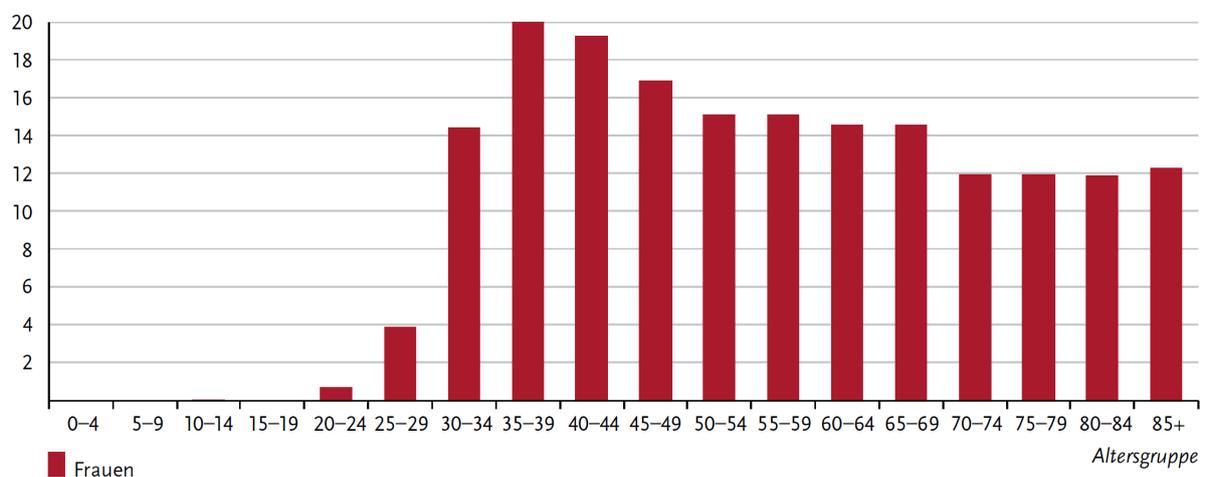


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) für das Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland für die Jahre 2019-2020

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

Quelle: [3]

Prävalenz des Zervixkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patient:innen, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt; hier zum Zeitpunkt 07. Dezember 2020) mit 17.400 Frauen an (siehe Tabelle 3-4) [3].

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 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2024-2029 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2024-2029 berechnet [37]. Als Grundlage für die Extrapolation dienen die in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 angegebenen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Zervixkarzinoms der letzten zehn verfügbaren Jahre.

Tabelle 3-5: Inzidenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland in den Jahren 2013-2022; Datenbasis ZfKD

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2013	Weiblich	4.786	11,6
2014		4.765	11,5
2015		4.729	11,4
2016		4.540	10,9
2017		4.645	11,1
2018		4.627	11,0
2019		4.679	11,1
2020		4.738	11,2
2021		4.652	11,0
2022		4.388	10,3

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: [36]

Tabelle 3-6: Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland in den Jahren 2010-2019; Datenbasis ZfKD

Jahr	Geschlecht	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2010	Weiblich	18.996	45,6
2011		18.800	45,2
2012		18.580	45,2
2013		18.195	44,2
2014		17.715	42,8
2015		17.714	41,8
2016		17.054	40,8
2017		16.849	40,2
2018		16.827	40,0
2019		16.912	40,1

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: [36]

Veränderung der Inzidenz und Prävalenz – Patient:innen mit einem Zervixkarzinom

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

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2024-2029 wird von einer stetigen Abnahme der Inzidenz ausgegangen. Die Inzidenzprognose für die Jahre 2024-2029 basiert auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2013-2022 (siehe Tabelle 3-5). Hierfür wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

$$\text{Rohe Inzidenzrate: } y = -0,0952x + 203,08; R^2 = 0,6178$$

Die Inzidenz (Fallzahl) für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre (2025-2029) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 4.642 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-7).

Ebenso wird für die Prävalenz von einer deutlichen Abnahme der Fallzahlen ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2010-2019 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2024-2029 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

$$\text{Rohe 5-Jahres-Prävalenz: } y = -0,74x + 1.533,3; R^2 = 0,9457$$

Die Prävalenz (Fallzahl) für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre (2025-2029) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 15.258 (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland für das Jahr 2024 und die kommenden fünf Jahre 2025–2029

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	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	4.642	10,8	15.258	35,5
2025		43.043	4.606	10,7	14.979	34,8
2026		43.093	4.568	10,6	14.695	34,1
2027		43.130	4.529	10,5	14.362	33,3
2028		43.153	4.488	10,4	14.068	32,6
2029		43.163	4.446	10,3	13.726	31,8
Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen. G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000 Quelle: [37, 38]						

3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: 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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)	854	749
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 sowie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Daten aus internationalen Studien herangezogen. Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinom erfolgt in den Quellen gemäß FIGO-Klassifikation von 2009 und entspricht somit der Stadieneinteilung gemäß FIGO 2014 (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3.

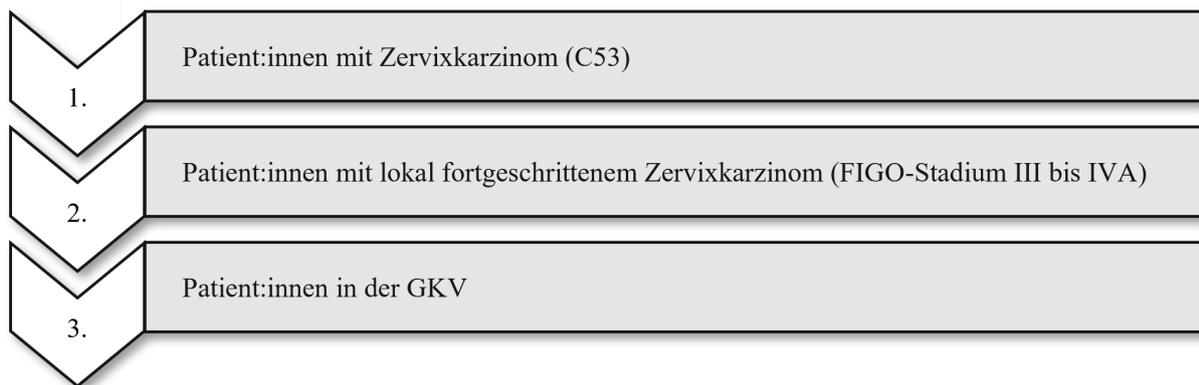


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1. Patient:innen mit Zervixkarzinom

Für die Schätzung der Anzahl der Patient:innen mit Zervixkarzinom, die im Jahr 2024 zu behandeln sind, wird die prognostizierte Inzidenz des Jahres 2024, also **4.642 Patient:innen** (siehe Tabelle 3-7), herangezogen und dient im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation in den Schritten 2 und 3 [37]. Dies ist sachgerecht, da vom vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich neu diagnostizierte erwachsene Patient:innen ohne vorherige definitive Therapie, also ohne vorheriger operativer Therapie, Bestrahlungs- oder Systemtherapie, umfasst sind.

2. Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA)

Ausgehend von der für das Jahr 2024 prognostizierten Inzidenz wird im zweiten Schritt der Anteil an Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bestimmt.

Hierzu wird der Jahresbericht Gynäkologische Krebszentren 2023 der DKG herangezogen [39]. Im Jahresbericht Gynäkologische Krebszentren 2023 waren insgesamt 2.809 Patient:innen mit einem Zervixkarzinom enthalten. Von insgesamt 2.809 Patient:innen waren 517 Patient:innen im FIGO-Stadium III bis IVA (51 Patient:innen in Stadium IIIA, 309 Patient:innen in Stadium IIIB und 157 Patient:innen in Stadium IVA). Somit beläuft sich der ermittelte Anteil an Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium III bis IVA auf insgesamt **18,4 %** (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil der Patient:innen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium III bis IVA

	Gesamtzahl der Patient:innen mit Zervixkarzinom	Anzahl der Patient:innen im jeweiligen FIGO-Stadium	Anteil ^a (%)	Quelle
Patient:innen im FIGO-Stadium III bis IVA	–	–	18,4	Jahresbericht Gynäkologische Krebszentren der DKG [39]
Patient:innen im FIGO-Stadium IIIA	2.809	51	1,8	
Patient:innen im FIGO-Stadium IIIB	2.809	309	11,0	
Patient:innen im FIGO-Stadium IVA	2.809	157	5,6	
a: Eigene Berechnung [37] DKG: Deutsche Krebsgesellschaft; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique				

Bei einer prognostizierten Inzidenz von 4.642 Patient:innen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom für das Jahr 2024 ergibt sich unter Anwendung des ermittelten Anteils von 18,4 % eine Anzahl von **854 Patient:innen** mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) ohne vorherige definitive Therapie, die im Jahr 2024 zu behandeln sind (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

	Anteil (%) ^a	Anzahl der Patient:innen
Prognostizierte Inzidenz 2024	-	4.642
Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium III bis IVA)	18,4	854
a: Eigene Berechnung [37] FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique		

3. Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Es wird von einem **Anteil von 87,7 %** Versicherten in der GKV ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [40] – diese belaufen sich auf 74.257.000 GKV-Versicherte im Jahr 2023 (Stand: August 2024) – sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung von 84.669.326 in Deutschland im Jahr 2023 (Stand: 25. September 2024), basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [41] (siehe Tabelle 3-11), herangezogen. Bezogen auf die im Schritt 2 ermittelte Anzahl von 854 Patient:innen ergibt sich eine Anzahl von **749 GKV-Patient:innen** in der Zielpopulation.

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

	2023
Gesamtbevölkerung in Deutschland	84.669.326
GKV-Versicherte	74.257.000
Anteil GKV-Versicherte	87,7 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [40, 41]	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-12 werden, ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit Zervixkarzinom und der unter 2. bis 3. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-8 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation für das Jahr 2024 berechnet.

Tabelle 3-12: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patient:innen	Referenz
1. Patient:innen mit Zervixkarzinom	-	4.642	[3, 37]
2. Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA)	18,4 %	854	siehe Tabelle 3-10
3. Patient:innen in der GKV	87,7 % von Schritt 2	749	siehe Tabelle 3-11
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der 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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	erheblich	749
FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

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

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der AWMF, der DKG und der Deutschen Krebshilfe (DKH) „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patient:in mit Zervixkarzinom“ herangezogen [2]. Zusätzlich wurden Angaben aus internationalen Leitlinien sowie Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen entnommen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD sowie auf die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2023 [3, 36].

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden Daten aus dem Jahresbericht Gynäkologische Krebszentren der DKG entnommen [39]. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV Kennzahlen der GKV für das Jahr 2023 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2023 (basierend auf dem Zensus 2011) [40, 41].

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. 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: 01.07.2024]

2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 032/033OL. Stand: März 2022.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
4. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*. 2019;8(6).
5. Robert Koch-Institut (RKI). Humane Papillomviren, RKI-Ratgeber. 2018. Verfügbar unter:
<https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber HPV.html>.
[Zugriff am: 01.08.2024]
6. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(4):240-54.
7. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(5):602-8.
8. Andresh J. Gelbe Liste – Zervixkarzinom. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/zervixkarzinom>. [Zugriff am: 24.07.2024]
9. Boon SS, Luk HY, Xiao C, Chen Z, Chan PKS. Review of the standard and advanced screening, staging systems and treatment modalities for cervical cancer. *Cancers*. 2022;14(12):2913.
10. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
11. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(1):129-35.
12. *International Journal of Antibiotic Research*. Definitive Therapy. 2024. Verfügbar unter: <https://openaccesspub.org/international-journal-of-antibiotic-research/definitive-therapy>. [Zugriff am: 26.07.2024]
13. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):228-33.
14. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):Cd001318.
15. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974;44(2):265-72.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-210. Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. 2020.
17. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021;21(6):657-71.
18. Boeckman HJ, Trego KS, Turchi JJ. Cisplatin sensitizes cancer cells to ionizing radiation via inhibition of nonhomologous end joining. *Mol Cancer Res*. 2005;3(5):277-85.
19. Williamson C, Liu H, Mayadev J, Mell L. Advances in external beam radiation therapy and brachytherapy for cervical cancer. *Clinical Oncology*. 2021;33(9):567-78.
20. Universitätsklinikum J. Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). 2024. Verfügbar unter: <https://www.uniklinikum->

- [jena.de/frauenheilkunde/Lexikon+Gyn%C3%A4kologie/Geb%C3%A4rmutterskrebs.html#:~:text=10%2D42%25%20der%20wegen%20Geb%C3%A4rmutterskrebs,von%20Patientinnen%20mit%20Zervixkarzinom%20auf.](https://www.frauenheilkunde.de/Lexikon+Gyn%C3%A4kologie/Geb%C3%A4rmutterskrebs.html#:~:text=10%2D42%25%20der%20wegen%20Geb%C3%A4rmutterskrebs,von%20Patientinnen%20mit%20Zervixkarzinom%20auf.) [Zugriff am: 01.08.2024]
21. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab). 2023.
 22. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cervical Cancer. *Front Pharmacol.* 2019;10:65.
 23. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(2):201-11.
 24. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(35):58457-68.
 25. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142656.
 26. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
 27. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
 28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
 29. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(20):1856-67.
 30. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470-8.
 31. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
 32. Asna N, Livoff A, Batash R, Debbi R, Schaffer P, Rivkind T, et al. Radiation therapy and immunotherapy - a potential combination in cancer treatment. *Current Oncology.* 2018;25(5):454-60.
 33. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu Y-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nature reviews Clinical oncology.* 2017;14(6):365-79.
 34. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-

- cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341-50.
35. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024.
 36. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage – aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 12.11.2024]
 37. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Zervixkarzinom. 2024.
 38. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html. [Zugriff am: 25.09.2024]
 39. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkozert.de/2024/01/15/jahresberichte-der-zertifizierungssysteme-2023/>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 40. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2024. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>. [Zugriff am: 25.09.2024]
 41. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>. [Zugriff am: 22.01.2024]

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 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten [1] oder 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten [1]	1. Jahr: 17,4 Zyklen Folgejahr: 17,4 Zyklen oder 1. Jahr: 8,7 Zyklen Folgejahr: 8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus 1 Tag je Zyklus
Cisplatin		7-Tage-Zyklus: 40 mg/m ² KOF 1 x pro Woche als i.v. Infusion über 60-120 Minuten (5-6 Zyklen) ^b [2]	1. Jahr: 5-6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		EBRT: 7-Tage-Zyklus: 1,82 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 45-50,4 Gy Brachytherapie: 7-Tage-Zyklus: 3-5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gy	1. Jahr: 5 Zyklen 1. Jahr: 1 Zyklus	5 Tage je Zyklus 3-5 Tage je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	7-Tage-Zyklus: 40 mg/m ² KOF 1 x pro Woche als i.v. Infusion über 60-120 Minuten (5-6 Zyklen)	1. Jahr: 5-6 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		EBRT: 7-Tage-Zyklus: 1,82 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 45-50,4 Gy	1. Jahr: 5 Zyklen	5 Tage 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)
		Brachytherapie: 7-Tage-Zyklus: 3-5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gy	1. Jahr: 1 Zyklus	3-5 Tage 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 Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Je nach Empfehlung (lokale Praxis) kann eine sechste Infusion verabreicht werden [2]</p> <p>EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Gy: Gray; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>				

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die gemäß S3-Leitlinie empfohlene Primärtherapie eine Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin gefolgt von einer Brachytherapie). Cisplatin wird dabei als Radiosensitizer verwendet [3]. Diese Primärtherapie entspricht der vom G-BA festgelegten zVT (Abschnitt 3.1.2).

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 3-14 die in der Studie KEYNOTE A18 oder die in der klinischen Praxis üblichen bzw. der S3-Leitlinie beschriebenen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt [1].

Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten [1]. Die Behandlungsdauer entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 oder 8,7 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen in

einem Jahr. Grundsätzlich sollte die Behandlung mit Pembrolizumab bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder maximal 24 Monate durchgeführt werden [1].

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Radiochemotherapie (Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin gefolgt von einer Brachytherapie)

Cisplatin wird zur Behandlung des Zervixkarzinoms gemäß Fachinformation in Kombination mit einer Strahlentherapie als Radiosensitizer angewendet [2]. Die übliche Dosis von Cisplatin beträgt 40 mg/m² KOF wöchentlich über eine Dauer von fünf Wochen [3], es kann auch eine Gabe über sechs Wochen erfolgen [2]. Die entsprechend den Handhabungshinweisen zubereitete Cisplatin-Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von sechs bis acht Stunden i.v. infundiert werden [2]. In der Studie KEYNOTE A18 wurden standardmäßig fünf Infusionen verabreicht, je nach Empfehlung (lokale Praxis) konnte eine sechste Infusion verabreicht werden.

Gemäß der Leitlinie zum Zervixkarzinom wird eine EBRT gefolgt von einer Brachytherapie angewendet [3]. Zum Einsatz sollen dabei moderne Techniken in der Radioonkologie, insbesondere die IMRT und mit ihr verwandte Techniken wie die VMAT, kommen. Diese Techniken tragen dazu bei, andere Organe zu schonen und die therapiebedingten Akut- und Spätreaktionen zu reduzieren. Die Fraktionierung sollte konventionell fraktioniert mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy und 5 Fraktionen pro Woche erfolgen. Im Bereich der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphabflusswege ist die Standardtherapie eine Applikation dieser Einzeldosen in einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy. Die Brachytherapie erfolgt unmittelbar im Anschluss an die EBRT und sollte bevorzugt als IGABT auf Grundlage von MRT-Aufnahmen durchgeführt werden. Repetitiv durchgeführte MRT-Untersuchungen ermöglichen eine adaptive Bestrahlungsplanung. Dabei werden nach MRT-gestützter Planung im HDR- oder PDR-Verfahren 40-50,4 Gy EQD2 in 3-5 Fraktionen appliziert. Insgesamt sollte eine Gesamtdauer der Strahlentherapie von 50 Tagen nicht überschritten werden [3]. Diese von der Leitlinie empfohlenen Verfahren wurden in der Studie KEYNOTE A18 sowohl hinsichtlich der Techniken als auch der empfohlenen Dosierungen und Applikationsformen bei einem überwiegendem Teil der Patient:innen umgesetzt (Modul 4 A) [4]. Somit entspricht das Vorgehen in der Studie dem deutschen Versorgungskontext.

Bei Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr bzw. im ersten Behandlungsjahr je einem Tag in 5-6 Zyklen, also maximal 5-6 Behandlungstagen.

Die Behandlungsdauer der EBRT von einem Jahr bzw. im ersten Behandlungsjahr entspricht 5 Tagen (5 Fraktionen) pro Woche bei 5 Wochen Therapiedauer (5 einwöchige Zyklen), also maximal 25 Behandlungstagen.

Die Behandlungsdauer der Brachytherapie von einem Jahr bzw. im ersten Behandlungsjahr entspricht 3-5 Tagen (3-5 Fraktionen), also maximal 5 Behandlungstagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten	1. Jahr und Folgejahr: 17,4
		oder	oder
		42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten	1. Jahr und Folgejahr: 8,7
Cisplatin		7-Tage-Zyklus: 40 mg/m ² KOF 1 x pro Woche als i.v. Infusion über 60-120 Minuten (5-6 Zyklen) ^b	1. Jahr: 5-6
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		EBRT: 7-Tage-Zyklus: 1,8-2 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 45-50,4 Gy (5 Zyklen)	1. Jahr: 25
		Brachytherapie: 7-Tage-Zyklus: 3-5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gy (1 Zyklus)	1. Jahr: 3-5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	7-Tage-Zyklus: 40 mg/m ² KOF 1 x pro Woche als i.v. Infusion über 60-120 Minuten (5-6 Zyklen) ^b	1. Jahr: 5-6
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		EBRT: 7-Tage-Zyklus: 1,8-2 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von ca. 45-50,4 Gy (5 Zyklen) Brachytherapie: 7-Tage-Zyklus: 3-5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gy (1 Zyklus)	1. Jahr: 25 1. Jahr: 3-5
<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 Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Je nach Empfehlung (lokale Praxis) kann eine sechste Infusion verabreicht werden [2]</p> <p>EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Gy: Gray; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

Die Primärtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt über einen definierten Zeitraum. Die Behandlungsdauer wird für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gemäß Fachinformation angegeben. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient: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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	1. Jahr und Folgejahr: 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		oder	oder	oder
Cisplatin		1. Jahr und Folgejahr: 8,7	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		1. Jahr: 5-6	70,8 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	5-6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch = 5-6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 500-600 mg
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		1. Jahr: 25	n. a.	n. a.
		1. Jahr: 3-5	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	1. Jahr: 5-6	70,8 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	5-6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch = 5-6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 500-600 mg
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie		1. Jahr: 25 1. Jahr: 3-5	n. a. n. a.	n. a. n. a.
a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm, n. a.: Nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Pembrolizumab auf der Fachinformation [1]. Für die Radiochemotherapie wird sowohl für das zbAM als auch für die zVT von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen. Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Radiochemotherapie pro Patient:in basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation des berücksichtigten Arzneimittels Cisplatin und auf den anhand der in der S3-Leitlinie angegebenen Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in für die Radiochemotherapie [2, 3].

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauch 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 [5] und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet [6]. Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei wurden die Berechnungen zur Dosierung auf die

durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert [7]. Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 165,8 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 69,2 kg aufgeführt [5].

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formeln [6]:

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 165,8^{0,725} \times 0,007184 = 1,76852089 \text{ m}^2$$

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

Bei dem KOF-abhängig verabreichten Arzneimittel Cisplatin erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,77 m², siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.743,07 €	2.587,70 € ^a (2,00 € ^b ; 153,37 € ^c)
Cisplatin	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung-Konzentrat 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 €	71,49 € (2,00 € ^b ; 3,10 € ^c)
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie ^d	n. a. n. a.	n. a. n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung-Konzentrat 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 €	71,49 € (2,00 € ^b ; 3,10 € ^c)
Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie ^d	n. a. n. a.	n. a. n. a.
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Seit dem 01. Januar 2024 wird der Rabatt auf 7 % reduziert) d: Kosten für die EBRT gefolgt von einer Brachytherapie nach EBM sind in Tabelle 3-18 abgebildet Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2024 Abs.: Absatz; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. a.: Nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. 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 Absatz (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.

EBRT folgt von einer Brachytherapie

Gemäß der S3-Leitlinie sollten im Rahmen der EBRT intensitätsmodulierte Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen, wie insbesondere die IMRT und damit verwandte Techniken wie die VMAT [3]. Diese Verfahren hinsichtlich der EBRT und die Brachytherapie, die im Anschluss daran durchgeführt werden soll, wurden in der Studie KEYNOTE A18 sowohl hinsichtlich der Techniken als auch der empfohlenen Dosierungen und Applikationsform umgesetzt (Modul 4 A) [4]. Die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet findet überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich statt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie pro Patient:in wurden die nachfolgenden in Tabelle 3-18 dargestellten strahlentherapeutischen Gebührenordnungspositionen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2024, <https://www.kbv.de/html/ebm.php>) identifiziert.

Tabelle 3-18: Relevante Ziffern des EBM zur Berechnung der Kosten strahlentherapeutischer Behandlungen

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten pro Einheit	Anzahl der Leistungen	Kosten pro Patient:in
Strahlentherapeutische Gebührenordnungspositionen im ambulanten Sektor				
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems, einmal im Behandlungsfall	124,23 €	1 x	124,23 €
25215	Zuschlag Hygiene Hygienezuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 25210, 25211 und 25214, einmal im Behandlungsfall	0,24 €	1 x	0,24 €
25321	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems, für das erste Zielvolumen, je Bestrahlungssitzung	114,57 €	25 x	2.864,25 €
25332	Intrakavitäre vaginale Brachytherapie Intrakavitäre vaginale Brachytherapie, je Behandlungstag	507,79 €	3-5 x	1.523,37 €- 2.538,95 €

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten pro Einheit	Anzahl der Leistungen	Kosten pro Patient:in
25333 ^a	Interstitielle Brachytherapie im Afterloading-Verfahren Interstitielle Brachytherapie im Afterloading-Verfahren, je Behandlungstag	844,56€	3-5 x	2.533,68 €- 4.222,80 €
25342	Bestrahlungsplanung III Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung	566,14 €	1 x	566,14 €
25343	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung Zuschlag zur Gebührenordnungsposition 25342 für die rechnerunterstützte Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie), je Bestrahlungsserie	148,58 €	1 x	148,58 €
34460	Bestrahlungsplanung MRT MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie	80,79 €	1 x	80,79 €
37302	Zuschlag zur Versicherten- oder Grundpauschale oder zu der GOP 25210, 25211 oder 25214 für den koordinierenden Vertragsarzt Zuschlag zur Versicherten- oder Grundpauschale oder zu der Gebührenordnungsposition 25210, 25211 oder 25214 für den koordinierenden Vertragsarzt gemäß § 4 Abs. 1 Satz 1 der Anlage 30 zum BMV-Ä, einmal im Behandlungsfall	32,82 €	1 x	32,82 €
<p>a: Die Brachytherapie kann als intrakavitäre oder als kombinierte intrakavitäre + interstitielle Brachytherapie eingesetzt werden</p> <p>BMV-Ä: Bundesmantelvertrag – Ärzte; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; MRT: Magnetresonanztomografie</p>				

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-16) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-17) werden die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien im Rahmen der Primärtherapie ermittelt (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: 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 ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	1. Jahr		
	Pembrolizumab ^b	90.051,96 €	95.749,83 €- 101.059,70 €
	Cisplatin	357,45 €- 428,94 €	
	Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	5.340,42 €- 10.578,80 €	
	Folgejahr		
	Pembrolizumab ^b	90.569,50 € ^c	90.569,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	1. Jahr		
	Cisplatin	357,45 €- 428,94 €	5.697,87 €- 11.007,74 €
	Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	5.340,42 €- 10.578,80 €	
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus oder von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus</p> <p>c: Berechnung der Arzneimittelkosten für Pembrolizumab mit Berücksichtigung des Verwurfs</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die in Tabelle 3-19 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.2.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient:in und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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 3-20 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 3-20: 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	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	1. Jahr und Folgejahr: 17,4 ^b oder 8,7 ^c
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	1. Jahr und Folgejahr: 17,4 ^b oder 8,7 ^c

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr ^a
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	1. Jahr: 5-6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1. Jahr: 5-6
		Hydratation: 3-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	1. Jahr: 5-6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	1. Jahr: 5-6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1. Jahr: 5-6
		Hydratation: 3-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	1. Jahr: 5-6
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus</p> <p>c: Bei einer Gabe von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-20 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 nicht regelhaft erforderlich sind oder 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. Die Behandlung erfolgt als i. v. Infusion. Pembrolizumab wird über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht [1].

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig [2]. Des Weiteren ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen, um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Über einen Zeitraum von 2-12 Stunden vor der Anwendung von Cisplatin und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung, ist eine Prä- bzw. Posthydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion von 100-200 ml pro Stunde über einen Zeitraum von 6-12 Stunden durchzuführen (Prähydratation: mindestens ein Liter). Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine i.v. Infusion von weiteren zwei Litern über einen Zeitraum von 6-12 Stunden vorgesehen [2]. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Hydratation: 3-4,4 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	10,02 € (Min)
	15,78 € (Max)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Hydratation: 3-4,4 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	10,02 € (Min)
	15,78 € (Max)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (3. Quartal 2024; <https://www.kbv.de/html/ebm.php>). Angaben aus der Lauer-Taxe sind vom Stand 15. September 2024.

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen [8]. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe jeweils ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig [9].

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 Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Fresenius Kabi Infusionslösung berechnet und mit 10,02 €-15,78 € beziffert (Tabelle 3-21).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für

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

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 3-22: 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	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1. Jahr und Folgejahr: 1.740,00 € ^c oder 870,00 € ^d
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1. Jahr und Folgejahr: 139,20 € ^c oder 69,60 € ^d
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1. Jahr: 500,00 €-600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1. Jahr: 98,45 €-118,14 €
		Hydratation: 3-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1. Jahr: 66,82 €-124,46 €
		Summe	1. Jahr: 2.544,47 €-2.721,80 € ^c oder 1.604,87 €-1.782,20 € ^d Folgejahr: 1.879,20 € ^c oder 939,60 € ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1. Jahr: 500,00 €-600,00 €

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}
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1. Jahr: 98,45 €-118,14 €
		Hydratation: 3-4,4 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1. Jahr: 66,82 €-124,46 €
		Summe	1. Jahr: 665,27 €-842,60 €
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt</p> <p>c: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus</p> <p>d: Bei einer Gabe von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter;</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-20 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-21 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab + Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	1. Jahr: 90.051,96 € ^{b,c}	1. Jahr: 139,20 € ^b 69,60 € ^c	1. Jahr: 1.740,00 € ^b 870,00 € ^c	1. Jahr: 98.294,30 €- 103.781,50 € ^b
		357,45 €- 428,94 €	165,27 €- 242,60 €	500,00 €- 600,00 €	97.354,70 €- 102.841,90 € ^c
		5.340,42 €- 10.578,80 €			
		Folgejahr: 90.569,50 € ^{b,c,d}	Folgejahr: 139,20 € ^b 69,60 € ^c	Folgejahr: 1.740,00 € ^b 870,00 € ^c	Folgejahr: 92.448,70 € ^b 91.509,10 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	1. Jahr: 357,45 €- 428,94 €	1. Jahr: 165,27 €- 242,60 €	1. Jahr: 500,00 €- 600,00 €	1. Jahr: 6.363,14 €- 11.850,34 €
		5.340,42 €- 10.578,80 €			
<p>a: Für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Für die Radiochemotherapie wird von einer Therapiesequenz pro Jahr ausgegangen</p> <p>b: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus</p> <p>c: Bei einer Gabe von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus</p> <p>d: Berechnung der Arzneimittelkosten für Pembrolizumab mit Berücksichtigung des Verwurfs</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: [10]</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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, 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 687 Patient:innen geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE A18 brachen 11,2 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Radiochemotherapie-Arm die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

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

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Die 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 ist jedoch anzunehmen, 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 würde.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 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 und Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels 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 [8]. 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 [5]. Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois [6].

Alle Quellen sind nach den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

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

2. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 032/033OL. Stand: März 2022.
4. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024;403(10434):1341-50.
5. 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: 26.01.2024]
6. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. 2012.
8. 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/aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 13.08.2024]
9. 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.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnungen der Kosten zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 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

Zervixkarzinom

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, 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.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms: Patienten sollten gleichzeitig mit KEYTRUDA® und Radiochemotherapie behandelt werden, gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie. KEYTRUDA® kann entweder mit Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten gegeben werden.

Zulassungsstudie KEYNOTE A18

Die Behandlung wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 12 Wochen innerhalb der ersten beiden Jahre, alle 24 Wochen im dritten Jahr, im Anschluss daran jährlich.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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 A18

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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 3-24: 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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-25 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 3-25: 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: 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 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
	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.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms: Patienten sollten gleichzeitig mit KEYTRUDA® und Radiochemotherapie behandelt werden, gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie. KEYTRUDA® kann entweder mit Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten gegeben werden.

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 3-26 beschrieben.

Tabelle 3-26: 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*

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis Diabetes Typ ^o 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; l: Liter; mg: Milligramm; NCI: US National Cancer Institute; RCC: Nierenzellkarzinom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-26 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^o1 sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Diabetes Typ^o1 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® [1]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7).

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: Oktober 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 3-27 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 3-27 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 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Oktober 2024 [1] sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 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.