

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 E

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR
bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes
biliäres Karzinom*

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

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	12
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	105
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	114
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	132
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	133
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	134

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 135

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Gallenblasenkarzinoms.....	25
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms.....	26
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des iCCA	26
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des iCCA.....	27
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des pCCA	28
Tabelle 3-6: UICC-Stadieneinteilung des pCCA.....	28
Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des dCCA	29
Tabelle 3-8: UICC-Stadieneinteilung des dCCA.....	29
Tabelle 3-9: Typische Merkmale der iCCA-Subtypen (1).....	30
Tabelle 3-10: Übersicht Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	36
Tabelle 3-11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) für Deutschland.....	41
Tabelle 3-12: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) in Deutschland.....	42
Tabelle 3-13: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–24) in Deutschland	42
Tabelle 3-14: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–24) in Deutschland.....	43
Tabelle 3-15: Durchschnittliche Anteile der zum BC nach vorliegender Definition zugehörigen Tumorentitäten an den vom ZfKD berichteten Maßzahlen; nach Landesregister	46
Tabelle 3-16: Inzidenzprognose für das BC im Jahr 2022; basierend auf der Schätzung des RKI.....	47
Tabelle 3-17: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2009-2018.....	48
Tabelle 3-18: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) in Deutschland in den Jahren 2009-2018	49
Tabelle 3-19: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) in Deutschland in den Jahren 2009-2018	50
Tabelle 3-20: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) in Deutschland in den Jahren 2009-2018.....	51

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.1) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	52
Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	54
Tabelle 3-23: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) und von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	56
Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 3-25: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem BC in Deutschland	58
Tabelle 3-26: Relativer Anteil von NEN/NET/NEC bzw. Sarkomen am BC	59
Tabelle 3-27: Literaturangaben für Anteile Patienten in fortgeschrittenem Stadium bei BC..	60
Tabelle 3-28: Anzahl der Patienten mit biliärem Karzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.....	63
Tabelle 3-29: Anteil der Patienten in der GKV.....	64
Tabelle 3-30: Ableitung der Zielpopulation.....	64
Tabelle 3-31: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-32: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-34: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-35: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-36: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT.....	90
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	96
Tabelle 3-39: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	97
Tabelle 3-40: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	102
Tabelle 3-41: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	116
Tabelle 3-42: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	119

Tabelle 3-43: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® 122

Tabelle 3-44: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Klassifizierung des biliären Karzinoms	20
Abbildung 2: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein BC	23
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C22).....	31
Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C23-C24).....	31
Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) in Deutschland für die Jahre 2017-2018.....	43
Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) in Deutschland für die Jahre 2017-2018.....	44
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALT	Alanin-Aminotransferase
-Amp	-Amplified (-vervielfältigt)
ARID1A	AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1A
ARID1B	AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1B
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Adenin/Thymin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BAP1	BRCA1-assoziiertes Protein-1
BiIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasien
BRAF	v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BRCA-1/2	Breast Cancer Gene 1/2
BSC	Best Supportive Care
BC	Biliary Cancer (Biliäres Karzinom)
CCA	Cholangiocarcinoma (Cholangiokarzinom)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRC	Colorectal cancer (Kolorektalkarzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein-4
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DMFS	Distant-Metastasis-Free Survival (fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (in der EU festgelegte Stichtage)
EUS-FNA	Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (endosonografiegestützte Feinnadelaspirationszytologie)
FDG PET-CT	¹⁸ F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomografie
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor-2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IDH1/2	Isocitratdehydrogenase 1/2
IgG4	Humane Immunglobuline vom G4-Typ

Abkürzung	Bedeutung
IHC	Immunhistochemie/immunhistochemisch
IPNB	Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct (Intraduktale papilläre Neoplasie der Gallenwege)
irARs	Immune-Related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
IU	International Unit
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
M	Metastase
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MCN	Mucinous Cystic Neoplasm (Muzinös-zystische Neoplasie)
MLH1	MutL-Homolog 1
MMR	Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur)
MRCP	Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (Magnetresonanztomografie)
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2	MutS Homolog 2
MSH3	MutS Homolog 3
MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSI-L	Microsatellite Instability – Low (niedrigfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MSS	Microsatellite – Stable (stabile Mikrosatelliten)
-Mut	-Mutated (-mutiert)
N	Node (Lymphknoten)
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NCI	National Cancer Institute
NEC	Neuroendocrine Carcinoma (neuroendokrines Karzinom)
NEN	Neuroendokrine Neubildung
NET	Neuroendoendokriner Tumor
NGS	Next Generation Sequencing (Hochdurchsatzsequenzierung)

Abkürzung	Bedeutung
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase/Catalytic Subunit Alpha (katalytische Untereinheit Alpha der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase)
PMS1	PMS1 protein homolog 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2
PSC	Primäre Sklerosierende Cholangitis
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangiografie
QuIP	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-Free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen)

Abkürzung	Bedeutung
T	Tumor
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TL	Translokation
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TP53	Tumor Suppressor Gene 53 (Tumorsuppressor-Gen 53)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
V. a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
XELIRI	Capecitabin + Irinotecan
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der 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 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) erweitert (1).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket-Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (2, 3). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket-Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (4).

Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den randomisierten kontrollierten Studien KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie beim Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (5).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR Tumoren wurde keine übergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier und für die Nutzenbewertung selbst mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Das vorliegende Modul 3E bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

MSD folgt grundsätzlich der Entscheidung des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-410 (6) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt im vorliegenden Anwendungsgebiet Best Supportive Care (BSC) als zVT. BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet wird als aktive Symptomkontrolle in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie operationalisiert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-410) zur zVT für Teil-Anwendungsgebiet E bei **biliärem Karzinom** „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie bei Erwachsenen angezeigt“, statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 22. Dezember 2021 festgehalten (6).

Folgende zVT wurde vom G-BA für das Teil-Anwendungsgebiet E **„Biliäres Karzinom“** bestimmt:

„Best-Supportive-Care (BSC)“ (6).

Im Zuge des Beratungsgesprächs führte der G-BA aus:

„Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen anti-neoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive-Care mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht.“ (6).

Der G-BA führte weiterhin aus, dass sich im Rahmen der systematischen Recherche im vorliegenden Anwendungsgebiet ein äußerst limitierter Evidenzkörper zur Zweitlinie bzw. zu späteren Therapielinien aufzeigte. Die vorliegenden Leitlinien ließen keine eindeutige Therapieempfehlung erkennen. Die Behandlungsoptionen sind in der Tat limitiert, es gibt keine zugelassenen Therapien im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E von Pembrolizumab.

Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Daten der einarmigen und zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Um diesen Nachweis entsprechend den Anforderungen ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen erbringen zu können, muss auf naive indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab schließt Patienten mit ein, die im klinischen Behandlungsalltag noch eine systemische antineoplastische Therapie bekommen können. Daher kann BSC auch anti-neoplastische Therapien einschließen, muss es jedoch nicht. Aufgrund der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien könnten folgende systemische Therapien als anti-neoplastische zVT-Optionen in Betracht gezogen werden (7-9):

- 5-Fluorouracil (5-FU) Monotherapie
- 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)
- Capecitabin Monotherapie
- Capecitabin + Irinotecan (XELIRI)
- Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX).

Dabei stellt eine Auswahl an Behandlungsoptionen eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines naiven indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA führte die Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (10).

Um sich den Anforderungen zu nähern, wird die zVT im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E „Biliäres Karzinom“ als BSC operationalisiert als aktive Symptomkontrolle in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie verstanden. Aufgrund der in Modul 4 E beschriebenen Details zur Vorgehensweise erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E „**Biliäres Karzinom**“ gegenüber aktiver Symptomkontrolle in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie als Operationalisierung von BSC.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®), der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2020-B-410, der Sekundärliteratur, den indikationsspezifischen Leitlinien und den Angaben der Food and Drug Administration sowie des CHMP (1-10).

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: Juni 2022.
2. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):11-9.
3. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-

- 158 Study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(1):1-10.
4. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. [Zugriff am: 20.09.2021]
 5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda - International non-proprietary name: pembrolizumab (Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109). Stand: März 2022.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-410 - Pembrolizumab zur Behandlung des vorbehandelten, nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Stand: 22. Dezember. 2021.
 7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.07.2021]
 8. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Ricke J, et al. Onkopedia Leitlinien: Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Stand: Oktober 2021. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 05.10.2021]
 9. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Hugué F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(suppl 5):v28-v37.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition/Grundlagen des biliären Karzinoms

Bei biliären Karzinomen (Biliary Cancer, BC) handelt es sich um maligne Erkrankungen der Gallenwege mit epithelialeem Ursprung (1). Das BC umfasst neben den Tumoren der Gallenblase (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD]-10 C23) auch Karzinome der Gallengänge (ICD-10 C22.1 bzw. C24; siehe weiter unten). In der internationalen Nomenklatur werden BC verbreitet auch als Cholangiokarzinome (Cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst; streng genommen umfasst diese Definition aber nur die Gallenwege, nicht die Gallenblase. Histologisch handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome (2-5). Je nach anatomischer Lokalisation des Primärtumors werden intrahepatische (iCCA, ICD-10 C22.1) von extrahepatischen (eCCA, ICD-10 C24) CCA und vom Gallenblasenkarzinom unterschieden. Extrahepatische Tumoren werden weiter aufgeteilt in perihiläre (pCCA, Synonym: Klatskin-Tumor) und distale CCA (dCCA) (siehe Abbildung 1). Diese Unterscheidung ist aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren, Unterschiede in Bezug auf molekulare und klinische Charakteristika und unterschiedliche Therapieansätze relevant (1, 6, 7). Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Papillenkarcinome, ICD-10 C24.1) sind eine seltene Entitätsfamilie und werden als Subgruppe der Tumoren des Duodenums und der Ampulla geführt. Abzugrenzen sind diese Tumoren von duodenalen Karzinomen, distalen Gallengangkarzinomen und Pankreaskarzinomen, die die Papillenregion miterfassen. Die Abgrenzung ist bisweilen unscharf und wird dann über das punctum maximum der Tumormanifestation festgelegt (6). Aufgrund der im Vergleich zu den Tumoren der Gallenblase und der Gallengänge besseren Prognose und unterschiedlichen Therapieverfahren (6) werden Karzinome der Ampulla Vateri im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mit erfasst.

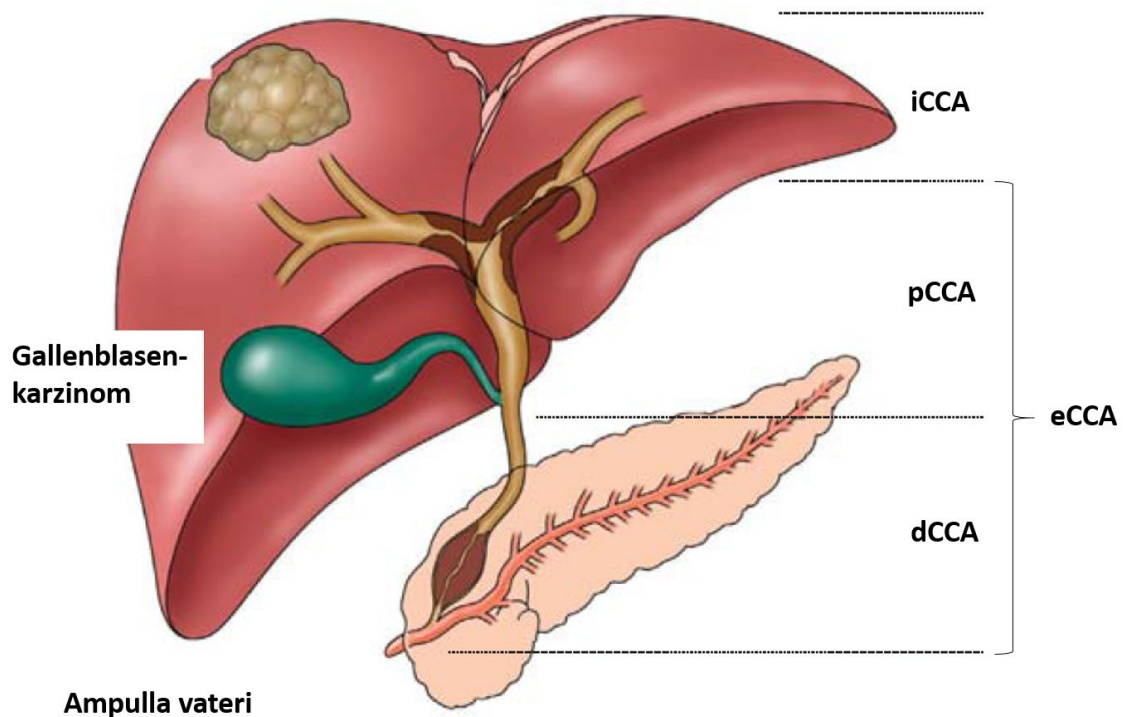


Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Klassifizierung des biliären Karzinoms

dCCA: distales Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom

Quellen: modifiziert nach (3, 7-9)

Im Jahr 2018 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) etwa 5.080 Menschen an einem eCCA (etwa 73 %) oder einem Gallenblasenkarzinom (etwa 27 %). Hinzu kamen etwa 2.500 Patienten mit einem iCCA, die aufgrund der ICD-Kodierung als primäre maligne Lebertumore erfasst werden (ICD-10 C22.1, ca. 26 % aller als Lebertumor diagnostizierter Fälle). Somit liegt die Gesamtinzidenz des BC in Deutschland bei mehr als 7.500 Neuerkrankungen/Jahr (3). Laut aktueller Onkopedia-Leitlinie liegt die Zahl der jährlichen Erkrankungen in Deutschland bei ungefähr 8.000 (6). Der Anteil von Gallengangstumoren außerhalb der Leber (=eCCA) lag bei Männern mit 83 % aller extrahepatischer BC deutlich höher als bei Frauen mit 64 % (3). Jedoch erkrankten Frauen häufiger als Männer an einem Gallenblasenkarzinom (1, 6). Mit einem Anteil von 1,7 % aller Krebsneuerkrankungen (Frauen 1,9 %; Männer 1,6 %) stellen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege eine eher seltene Erkrankung dar (1, 6). Die Inzidenz in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren aufgrund der Zunahme des iCCA angestiegen (1). Das Erkrankungsrisiko steigt zudem mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an. Eine von 200 Frauen und einer von 220 Männern erkranken im Laufe des Lebens an einem BC. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 77 Jahren (Frauen) bzw. 74 Jahren (Männer) (3). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten in einem Alter über 85 Jahren auf (3).

Die Inzidenz der verschiedenen anatomischen Tumorlokalisationen variiert weltweit erheblich; vermutlich aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen von Risikofaktoren (7). In Südostasien z. B. ist die CCA-Inzidenz höher als in anderen Ländern. Ein wichtiger Risikofaktor dort sind parasitäre Infektionen mit Leberegelern wie *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis*, die zu chronischen Cholangitiden führen, welche wiederum das Risiko, ein CCA zu erleiden, signifikant erhöhen (10).

Hinsichtlich der altersstandardisierten Erkrankungsraten unterscheiden sich die drei Entitäten (iCCA, eCCA und Gallenblasenkarzinom). Es zeigen sich steigende Raten bei den intrahepatischen Gallengängen (ICD-10 C22.1), sinkende Raten bei Gallenblasenkarzinomen (ICD-10 C23) und ein konstanter Verlauf bei den extrahepatischen Gallengängen (ICD-10 C24) (6, 11). Die altersstandardisierten Mortalitätsraten zeigen bei den iCCA bei beiden Geschlechtern einen Anstieg. Bei den eCCA hingegen zeigt sich ein konstanter Verlauf für Frauen und Männer. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten der Gallenblasenkarzinome hingegen sinken deutlich (6, 12).

Die Prognose der BC ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patienten im bereits fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium erfolgt (10, 13-15) (vgl. auch Abschnitt 3.2.4). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei bösartigen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege sind mit 17 % für Frauen und 20 % für Männer niedrig (3).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Biliäre Karzinome sind eine heterogene Gruppe epithelialer Neoplasien, die meistens eine cholangiozytentypische Differenzierung aufweisen (1). Ihre Pathogenese ist komplex, auch abhängig von der jeweiligen Lokalisation. Beteiligt an Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung sind extrazelluläre Faktoren wie proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen mit Deregulation der intrazellulären Signalübertragungswege (6). Als Vorläuferläsion gelten biliäre intraepitheliale Neoplasien, die in eine low-grade und eine high-grade (=mit hohem Progressionsrisiko) Kategorie unterschieden werden (6, 16). Auftretende genetische Veränderungen unterscheiden sich innerhalb der anatomischen Lokalisation, so kommen beispielsweise in iCCA häufig Mutationen in den Genen Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR), Isocitratdehydrogenase 1/2 (IDH1/2) und Breast Cancer Gene (BRCA)1-assoziiertes Protein-1 (BAP1) vor. Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), Tumorsuppressor-Gen 53 (Tumor suppressor gene 53, TP53) und Mothers against decapentaplegic Homolog 4 (SMAD4)-Mutationen sind hingegen häufiger in eCCA anzutreffen und Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, HER2, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) und katalytische Untereinheit Alpha der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase-(Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase/catalytic subunit alpha, PIK3CA)-Mutationen in Gallenblasenkarzinomen (6, 17-19). In epidemiologischen Studien wird beschrieben, dass zudem mehrere Risikofaktoren zur Entstehung eines BC führen können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines iCCA oder eCCA sind u. a. Adipositas, Alkoholabusus, Choledochus-

Zysten, Cholelithiasis, chronisch bakterielle Cholangitis, Diabetes mellitus, Leberzirrhose und eine chronische Hepatitis B- oder C-Virusinfektion. Für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind folgende Risikofaktoren bekannt: Cholelithiasis, Adipositas, höheres Alter, Gallenblasenpolypen, chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis, Porzellangallenblase und Diabetes mellitus. Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) ist vor allem in westlichen Ländern ein relevanter Risikofaktor sowohl für iCCA und eCCA als auch für Gallenblasenkarzinome (1, 10, 20, 21).

Klinische Symptome des biliären Karzinoms

Patienten mit einem BC im frühen Stadium zeigen meist keine Symptomatik. Die Diagnose erfolgt oftmals nur als Zufallsbefund (1, 6-8, 16).

In lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadien treten u. a. folgende tumorbedingte Symptome auf: Ikterus, Cholangitis, Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz, Oberbauchschmerzen (häufig rechtsseitig), tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen), Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue und Aszites (6, 8, 16).

Diagnose des biliären Karzinoms

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines BC erfolgt zur initialen Einschätzung neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung eine kontrastverstärkte bildgebende Diagnostik, gefolgt von histologischen Analysen (Abbildung 2).

Die abdominelle Sonografie wird meist initial u. a. zur Abklärung erhöhter Leberwerte eingesetzt. Mittels der kontrastverstärkten Computertomografie (CT) können neben der Morphologie auch der Grad der biliären Obstruktion, der Kapselretraktion oder der hepatischen Atrophie erkannt werden. Jedoch ist die kontrastverstärkte CT nur begrenzt in der Lage, die Ausbreitung des Tumors entlang der Gallengänge zu erkennen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) bietet hier einen überlegenen Vorteil durch ihren Weichteilkontrast und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose und das Staging des BC. Die MRT mit Cholangio-Pankreatikografie (MRT/MRCP) ist dabei sehr hilfreich, um das Gallengangsystem und die Gefäßstrukturen auf nichtinvasivem Weg zu visualisieren und dadurch die anatomische Ausdehnung des Tumors genauer zu bestimmen (1, 6, 7).

Eine invasive Diagnostik mittels endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endosonografiegestützter Feinnadelaspirationszytologie (Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration, EUS-FNA) dient neben der Bildgebung auch der Entnahme von Gewebeproben (Biopsie). Alternativ zur ERCP kann die perkutane transhepatische Cholangiografie (PTCD) eingesetzt werden (1, 6, 7).

Anhand der entnommenen Gewebeproben werden histologische und ggf. zytologische Analysen vor oder im Rahmen einer Tumortherapie durchgeführt. Zudem weisen BC potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten (1, 6, 7).

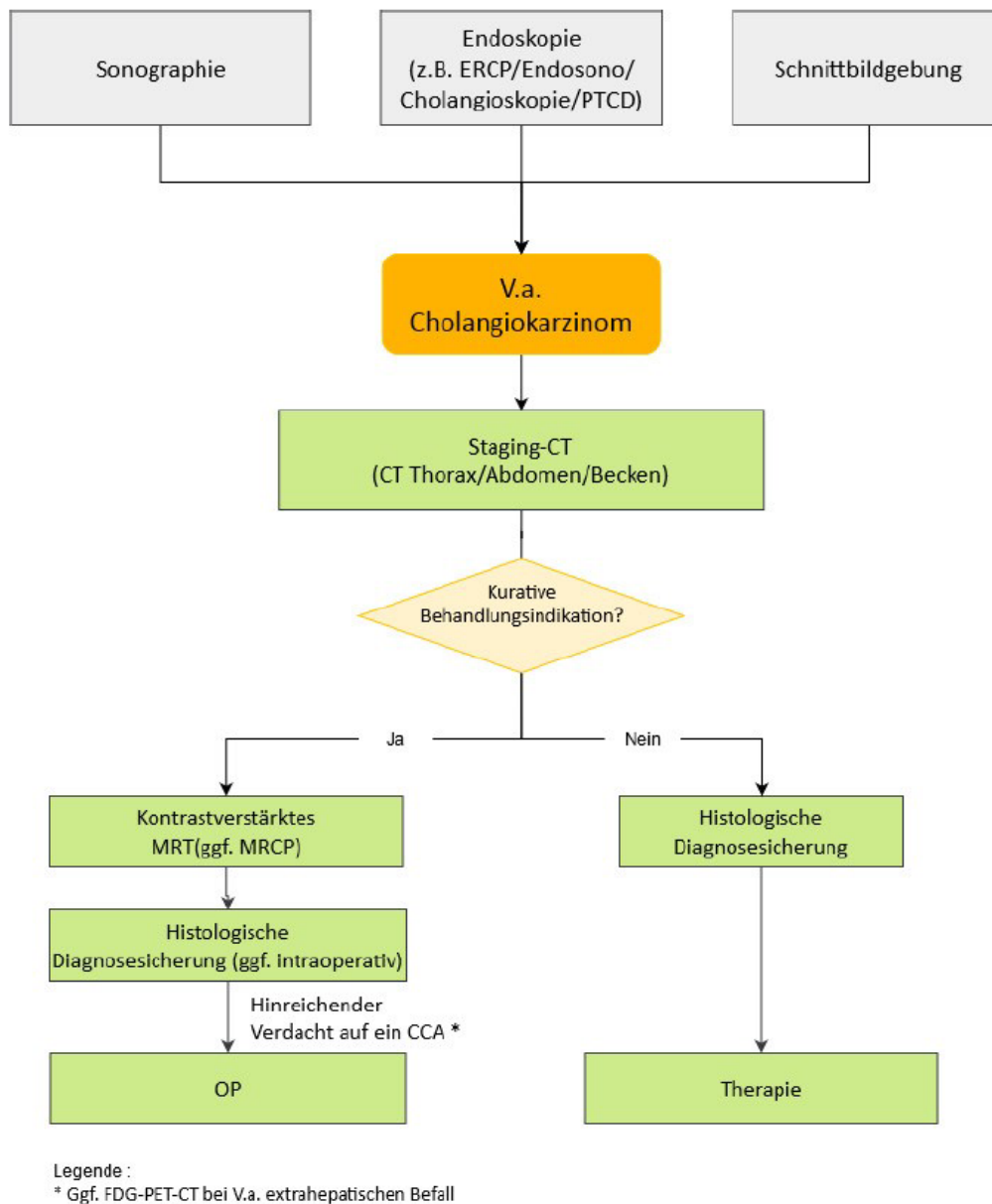


Abbildung 2: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein BC

CCA: Cholangiokarzinom; CT: Computertomografie; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie; FDG-PET-CT: ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomografie; MRCP: Magnetresonananz-Cholangio-Pankreatikografie; MRT: Magnetresonanztomografie; OP: Operation; PTCD: perkutane transhepatische Cholangiografie; V. a.: Verdacht auf

Quelle: (1)

Stadieneinteilung des biliären Karzinoms

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome“ sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Guideline werden Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatische, perihiläre, distale Gallenwege; Gallenblase) typisiert (1, 6). Das

pathohistologische Staging eines BC erfolgt gemäß der geltenden Tumor-Lymphknoten-Metastasen- (Tumor-Node-Metastasis-; TNM-) Klassifikation (derzeit 8. Auflage), wobei für alle vier anatomischen Lokalisationen eigene TNM-Klassifikationen existieren (22-25). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Tabelle 3-1, Tabelle 3-3, Tabelle 3-5 und Tabelle 3-7 zeigen die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation für die verschiedenen Lokalisationen. Tabelle 3-2, Tabelle 3-4, Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8 zeigen die UICC-Stadieneinteilung der verschiedenen Lokalisationen in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status.

Zudem soll, insbesondere beim iCCA, eine histologische Differenzierung nach verschiedenen Subtypen gemäß der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) erfolgen (1, 7, 26). Auf dieser Basis wird beim iCCA zwischen „small duct“- und „large duct“-Typ unterschieden. Beide Tumortypen sind ätiologisch, molekular, histologisch, bildgebend und klinisch in ihrer typischen Ausprägung verschieden, sodass ihre Unterscheidung von prognostischer und zunehmend auch therapeutischer Bedeutung ist (Tabelle 3-9) (1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Gallenblasenkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
<i>T-Klassifikation</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Schleimhaut oder muskuläre Wandschicht
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z. B. Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge
T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen
<i>N-Klassifikation</i>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (22)	

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	N0, N1	M0
IVB	Jedes T Jedes T	N2 Jedes N	M0 M1

M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (22)

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des iCCA

Klassifikation	Beschreibung
<i>T-Klassifikation</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraduktales Tumor)
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
<i>N-Klassifikation</i>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor
Quelle: (24)

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des iCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4 Jedes T	N0 N1	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (24)			

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des pCCA

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom; T: Tumor Quelle: (25)	

Tabelle 3-6: UICC-Stadieneinteilung des pCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Jedes T	N1	M0
IVA	Jedes T	N2	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastase; N: Lymphknoten; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (25)			

Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des dCCA

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs bis weniger als 5 mm
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 5 mm aber nicht mehr als 12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
dCCA: distales Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (23)	

Tabelle 3-8: UICC-Stadieneinteilung des dCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	
IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
IIIB	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
dCCA: distales Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (23)			

Tabelle 3-9: Typische Merkmale der iCCA-Subtypen (1)

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (C. sinensis, O. viverrini), Konkremente
Prämaligene Läsionen	unbekannt	BilIN, IPNB, MCN
Makroskopie	Primär knotenbildend (mass forming)	Primär periduktal infiltrierend
Histologie	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
Molekulare Veränderungen	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS, ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
Systemtherapeutische Zielstrukturen	Ergiebig; v. a. IDH1/2-Mut; FGFR-2-TLs, andere TLs (inkl. NTRK), BRAF-Mut; MSI-H	Weniger; BRCA1/2-Mut; HER2-Amp; MSI-H
<p>-Amp: -vervielfältigt; ARID1A: AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1A; ARID1B: AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1B; AT: Adenin/Thymin; BAP1: BRCA1-assoziiertes Protein-1; BilIN: Biliäre intraepitheliale Neoplasien; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1; BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2; CCA: Cholangiokarzinom; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; IDH1/2: Isocitratdehydrogenase 1/2; IPNB: Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MCN: Muzinös-zystische Neoplasien; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; -Mut: -mutiert; NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PSC: primäre sklerosierende Cholangitis; SMAD4: Mothers against decapentaplegic Homolog 4; TL: Translokation; v. a.: vor allem</p>		

Krankheitsverlauf und Prognose des biliären Karzinoms

Die Prognose des BC ist insgesamt gesehen ungünstig. Das Stadium des Tumors sowie die anatomische Lokalisation zum Zeitpunkt der Diagnose stellen wichtige prognostische Faktoren dar und beeinflussen maßgeblich die Therapieentscheidung (1, 6). Aufgrund des asymptomatischen Verlaufs erfolgt bei weniger als 35 % der Patienten die Diagnose in einem frühen Stadium (3, 15, 27). Hingegen erfolgt bei ca. 60-70 % der Patienten eine Diagnose im fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium (10, 13-15). Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im Frühstadium erkannt werden, mit schlechteren Prognosen assoziiert. Abbildung 3 und Abbildung 4 veranschaulichen dies anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So weisen Patienten mit einem metastasierenden BC (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 1 % (Männer) bzw. 3 % (Frauen) für ICD-10 C22 (inklusive C22.1) und 3 % (Männer) bzw. 5 % (Frauen) für ICD-10 C23-C24, die ungünstigste Prognose auf.

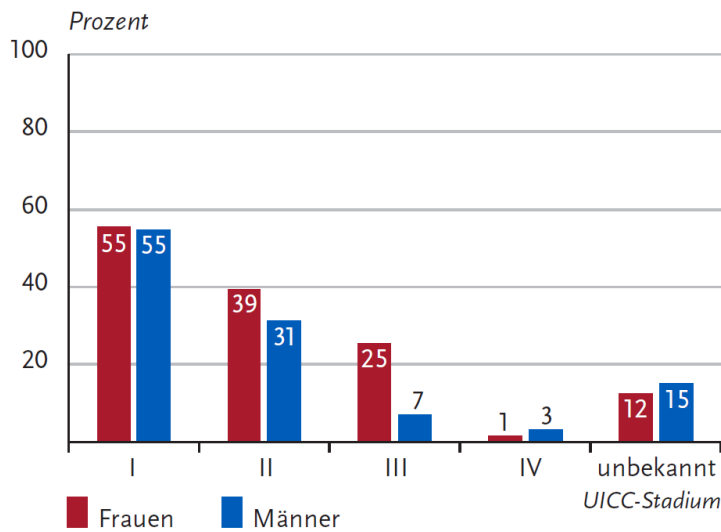


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C22)

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

Quelle: (3)

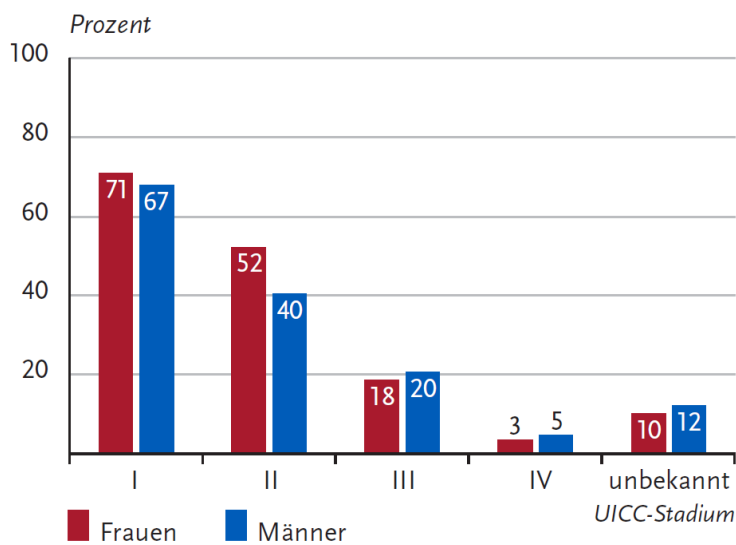


Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C23-C24)

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

Quelle: (3)

Neben dem UICC-Stadium des Tumors haben auch molekulargenetische Marker einen prädiktiven Einfluss auf die Prognose des BC. Die deutsche S3-Leitlinie nennt hier insbesondere genetische Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR), insbesondere Fusionsgene mit FGFR2, MSI (siehe hierzu auch den Abschnitt „Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker“), neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK) Typ 1-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2, die v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1 (BRAF)-Mutation V600E oder Mutationen im IDH1-Gen (1).

Die Therapie des BC richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten in den Stadien I-III werden mit kurativer Intention behandelt, wobei die Resektion des Tumors (R0-Resektion) die Hauptbehandlungsmodalität darstellt (1, 6). Ist eine Resektion nicht oder nur teilweise möglich, kann eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen, um den Tumor in einen operablen Zustand zu überführen (Konversionstherapie).

Die Behandlung im Stadium IV erfolgt palliativ und dient vorrangig der Symptomlinderung. Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen (6). In der Erstlinie kommen hierfür standardmäßig systemische Chemotherapien zum Einsatz (1, 6, 7). Als erste Wahl nach Versagen der Erstlinientherapie hat sich eine modifizierte FOLFOX-Therapie als neuer Standard etabliert und wurde als solcher auch in die Empfehlungen der aktuellen deutschen Leitlinien aufgenommen (1, 6). Zusätzlich empfehlen die Leitlinien neben der Therapie mit FOLFOX auch die molekulare Charakterisierung von BC, da sich diese Tumorentität für molekular gerichtete Therapien eignet. Dementsprechend sollten diese Patienten bei gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Leistungsstatus 0-1) nach einem Versagen von verfügbaren Therapien in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden (1, 6).

Mismatch-Reparatur-Defizienz und Mikrosatelliten-Instabilität als Biomarker tumorübergreifend und bei BC

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass Defekte in einem Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparaturmechanismus, dem sogenannten Mismatch-Reparatur (Mismatch Repair, MMR)-System, zum Ausbleiben des Behebens fehlerhafter DNA und damit zu genetischer Instabilität führen können (28). Das MMR-System basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Genen und deren Proteinprodukten. MMR-Proteine in eukaryotischen Zellen bestehen aus drei MutS-Homologen (MSH2, MSH3 und MSH6) und drei MutL-Homologen (MLH1, PMS1 und PMS2), wobei MSH6, MSH2, MLH1 und PMS2 die entscheidenden Aufgaben zukommen (29). Kommt es aufgrund von Mutationen in diesen Genen zum Ausfall des Reparatursystems, spricht man von einer dMMR (30).

Die dMMR kann sowohl im Rahmen von Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene (Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis [Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC] bzw. Lynch-Syndrom) als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing (methylierungsbedingter Funktionsausfall) entstehen. Die Folge ist

die Anhäufung von Mutationen aufgrund von Replikationsfehlern, die mit genetischer Instabilität der Zellen einhergehen kann (29, 31).

DNA-Mikrosatelliten sind besonders anfällig für Mutationen, die durch die dMMR bedingt sind. Bei DNA-Mikrosatelliten handelt es sich um einfach-repetitive DNA-Sequenzen, bestehend aus ein bis sechs Nukleotiden. Diese werden 10- bis 100-fach wiederholt, vor allem in kurzen Mono- und Dinukleotidabfolgen (29, 32, 33). Kommt es durch die dMMR zur Entstehung von Insertions- oder Deletionsmutationen innerhalb der DNA-Sequenz von Mikrosatelliten, spricht man von einer MSI. Der Funktionsverlust bereits eines der MMR-Proteine führt zu einer MSI. Solch eine MSI kann die Zellen zur weiteren Entartung prädisponieren. Je nach Anzahl der längenveränderten Mikrosatellitenloci wird zwischen einer hochfrequenten MSI (MSI-H), einer niederfrequenten MSI (Microsatellite Instability – Low, MSI-L) oder stabilen Mikrosatelliten (Microsatellite Stable, MSS) unterschieden (28, 29, 34, 35).

Längenveränderte, instabile Mikrosatelliten, die sich in proteinkodierenden DNA-Regionen befinden, führen bei der Proteinbiosynthese zu Verschiebungen des Leserasters (Frameshift). Infolgedessen werden „veränderte“ Proteine (sogenannte Neoantigene) produziert. Die MSI-H bedingt eine erhöhte Immunogenität des Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Last an Neoepitopen, ein hohes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierte Immun-Checkpoint-Signalwege (z. B. Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4], Programmed Cell Death 1 [PD-1]/Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]) (36-42).

Das Phänomen MSI-H/dMMR begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg und ist ein sehr wichtiger Biomarker für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierte erbliche Krebsdisposition (43).

MSI-H/dMMR als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint Inhibitoren

Die Ergebnisse von Patienten mit biliären Karzinomen mit MSI-H/dMMR aus der Kohorte K der Studie KEYNOTE-158 deuten darauf hin, dass MSI-H/dMMR ein relevanter prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine Anti-PD-1-Therapie sein könnte (Objektive Ansprechrates zum Datenschnitt vom 15.10.2021: 40,9 %). Studienergebnisse einer Auswertung von Patienten mit biliärem Karzinom mit MSS aus der Kohorte B der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 028 zeigten im Vergleich mit der Auswertung bei MSI-H/dMMR aus der Kohorte K der Studie KEYNOTE 158 geringere Ansprechrates von 13 % bzw. 5,8 % (44). Weitere Studien von Kang et. al und Lee et al., die Pembrolizumab bei biliärem Karzinom mit MSS untersuchten, zeigten ORR von 10 bzw. 9,8% (45, 46).

Testung auf dMMR und MSI-H

In Deutschland werden derzeit drei unterschiedliche Testmethoden zum Nachweis einer MSI-H eingesetzt: Immunhistochemie (IHC), Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) und Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (29). Als Mittel der Wahl gilt der indirekte Nachweis mittels IHC. Eine direkte MSI-Analyse mittels PCR wird

durchgeführt, wenn der IHC-Befund nicht eindeutig sein sollte. Bei einer Diskordanz zwischen IHC und PCR kann eine NGS herangezogen werden (29, 47). Grundsätzlich weisen die IHC- und die PCR-Analyse/Ergebnisse eine sehr hohe Konkordanz auf (ca. 98 % beim Kolorektalkarzinom, ca. 96 % beim Magenkarzinom und ca. 94 % beim Endometriumkarzinom). Bisherige Ergebnisse sprechen auch bei extrakolischen Tumoren für ein primäres Screening mittels IHC. Entsprechende Empfehlungen seitens der deutschen Pathologie liegen bereits für das Kolorektalkarzinom sowie das Endometriumkarzinom vor. Empfehlungen für die weiteren von der Zulassung abgedeckten Indikationen sind derzeit in Vorbereitung (29, 48-50).

Bei der IHC handelt es sich um eine indirekte Testmethode zum Nachweis der dMMR mit sehr hoher Spezifität (95 %) und Sensitivität (100 %). Als Surrogat einer MSI-H wird der zugrunde liegende Funktionsverlust in einem der wesentlichen MMR-Proteine (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) in den Tumorzellkernen nachgewiesen. In einem ersten Untersuchungsschritt wird die Expression eines 2er-IHC-Markerpanels (bevorzugt PMS2 und MSH6) untersucht und im Fall eines Expressionsverlusts wird auf MSH2 bzw. MLH1 getestet, die jeweils mit MSH6 bzw. PMS2 Heterodimere bilden (29).

Mithilfe der PCR kann eine MSI direkt anhand geeigneter Mikrosatellitenmarker (Gen-Loci) über Längenveränderungen nachgewiesen werden. Der Mikrosatellitenstatus des Tumors wird bestimmt, indem die Länge von Wiederholungen an Mikrosatellitenloci im Tumor gegenüber Keimbahn-DNA im gesunden Gewebe (z. B. Mukosa) des Patienten verglichen wird. Aktuell stellen das validierte und standardisierte National Cancer Institute (NCI)-Bethesda-Panel (bestehend aus den Mikrosatellitenmarkern BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 und D17S250 als Referenzpanel) und ein weiteres MSI-System (das BAT25, BAT26, NR21, NR24 und MONO27 als MSI-Marker sowie Penta-C und Penta-D als Marker zur Probenunterscheidung enthält), die am häufigsten verwendeten Systeme dar. Der Schwellenwert für eine MSI-H liegt bei zwei instabilen Markern, für eine MSI-L bei einem instabilen Marker. Bei jeglichem Fehlen einer Instabilität wird der Tumor als MSS klassifiziert. Im Falle eines MSI-L-Befundes können zur vollständigen Absicherung noch zusätzliche Marker als alternative Loci unter Verwendung derselben Schwellenwerte untersucht werden (29, 32).

In Deutschland sind derzeit gut 70 pathologische Zentren für die IHC-Testung und gut 40 Zentren für die PCR-Testung durch die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH zertifiziert. Diese sind unter <http://www.quip.eu> öffentlich einsehbar. Die Ergebnisse eines weiteren Ringversuchs zur Testung auf MSI (IHC und PCR) im Kolorektal- und Endometriumkarzinom werden derzeit ausgewertet. Entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen für die weiteren von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckten Tumoren sind derzeit in Planung.

Als weitere direkte MSI-Analyse steht zudem die Testung mittels NGS zur Verfügung; diese wird bislang jedoch nur in spezialisierten Zentren angewendet und ist noch nicht in gleichem Maße standardisiert und qualitätsgesichert durchführbar wie die IHC und PCR (29). Die Zahl der untersuchten Mikrosatellitenloci reicht von wenigen einzelnen Markern bis zu mehreren Tausend. Die Detektion instabiler Mikrosatellitenloci beruht auf der Quantifizierung der als

unterschiedlich lang detektierten (sequenzierten) Wiederholungssequenzen („Repeats“) und einer statistischen Auswertung, meist im Vergleich mit einer Normalkontrolle, die entweder experimentell mitgeführt, oder als bestehender Datensatz eingesetzt wird (29).

Vor allem seit den jüngsten Zulassungen von Immuncheckpoint Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore ist die Bedeutung für die Testung auf MSI-H/dMMR in der Routinediagnostik in Deutschland erheblich gewachsen (49). Aufgrund der Unterschiede in der medizinischen Versorgung, dem Zugang zu neuen Arzneimitteln und der Erstattung von Arzneimitteln und der damit verbundenen Diagnostik ist davon auszugehen, dass die in Deutschland bereits etablierten Strukturen zur Routinediagnostik eine Vorreiterrolle weltweit einnehmen. Allgemein sind publizierte Daten zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR aus verschiedenen Ländern und mittels verschiedener Methoden erhoben schwer untereinander zu vergleichen.

Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (51-53).

Bis zu den jüngsten Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren für MSI-H/dMMR Tumore wurden Patienten mit Standardbehandlungen – meist Chemotherapien – behandelt und bis zu diesem Zeitpunkt kaum in der Routinediagnostik auf MSI-H/dMMR getestet. Deshalb sind die Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis sehr begrenzt.

In Tabelle 3-10 sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus vier Studien aus dem Real-World Setting bei Patienten mit MSI-H/dMMR-Karzinomen zusammengefasst, die spezifische und tumorübergreifende Ergebnisse verschiedener Tumorentitäten der vorliegenden Teil-Anwendungsgebiete zum Gesamtüberleben berichtet haben. Pembrolizumab ist mittlerweile in nahezu 40 Ländern inklusive der Schweiz und den USA für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen. Daher umfasst die Übersicht in Tabelle 3-10 sowohl Studien, in denen verschiedene Therapieregime im Rahmen der jeweiligen Standardbehandlung gegeben wurden, als auch Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In der Literatur finden sich außerdem Einzelfallberichte (Case Reports), die die Vorteile des Einsatzes von Pembrolizumab bei einzelnen Patienten mit biliären Karzinomen berichten (54-59).

Tabelle 3-10: Übersicht Real-World Studien bei Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie ^a	Gesamtüberleben im Median
Roset et. al., (60)	Retrospektiv	10	Standard of Care Therapie	Ab der Zweitlinienbehandlung (Auswertung, wenn die Gabe von Immuncheckpoint Inhibitoren in den Folgelinien zensiert wird): 10,0 Monate (95 %-KI: 5,1; not determined)
Snow et. al., (61)	Auswertung aus der Flatiron Datenbank (USA)	129 insgesamt (36 Kolorektalkarzinom, 39 Endometriumkarzinom, 54 mit anderen Karzinomen)	Pembrolizumab ^b	Alle Patienten: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 62,7 % (95 %-KI: 53,3; 73,7); Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 71,8 % (95 %-KI 55,0; 93,7); Patienten mit Endometriumkarzinom: Median nicht erreicht, Rate zu Monat 12: 58,4 % (95 %-KI 42,9; 79,5); Patienten mit anderen Karzinomen: Median 17,3 Monate (95 %-KI 9,9; not reached), Rate zu Monat 12: 60,3 % (95 %-KI 46,7; 78,0)
Pietrantonio et al., (62)	Retrospektiv, multizentrisch	27 insgesamt (18 Kolorektalkarzinom, 5 Magenkarzinom, 1 biliäres Karzinom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Dünndarmkarzinom, 1 Endometriumkarzinom)	Anti-PD-1 / PD-L1-basierte Therapie	Median nicht berichtet, OS Rate zu Monat 18 ausgewertet für alle Patienten: 50,8 % (95 %-KI, 32,7; 78,8)
Lago et al., (63)	Retrospektiv, multizentrisch	41 insgesamt (25 Kolorektalkarzinom; 2 Dünndarmkarzinom; 15 andere Karzinome)	Anti-PD-1 / PD-L1-basierte Therapie	Patienten mit Kolorektalkarzinom: Median nicht erreicht; Patienten mit anderen Karzinomen: 20,2 Monate (95 %-KI 8,6; 31,8)
a: Die Studien waren nicht-interventionell und die Selektion der Patienten erfolgte anhand ihrer Diagnose und des MSI-H/dMMR-Status. Standardbehandlungen können systemische antineoplastische Therapien in Kombination mit zielgerichteten Therapien sein				

Autor, Studienbezeichnung	Studientyp	Patienten mit MSI-H/dMMR Karzinomen	Therapie ^a	Gesamtüberleben im Median
b: Pembrolizumab ist seit 2017 in den USA tumorübergreifend für solide Tumore mit MSI-H/dMMR nach Vortherapie zugelassen FI: Fachinformation; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1				

Zielpopulation

Das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR. Die Prävalenz der MSI-H oder dMMR unterscheidet sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets indikationsspezifisch. Für Deutschland konnte im Rahmen verschiedener Studien der Anteil an Tumoren mit einer MSI-H oder dMMR mit 4,6-17,5 % beziffert werden (51-53). Im Teil-Anwendungsgebiet E „**Biliäres Karzinom**“ wird eine MSI-H in ca. 4,2-8,3 % der Fälle beschrieben (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Teil-Anwendungsgebiet E umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **biliärem Karzinom** bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (64). Somit besteht für diese Patienten keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt (65).

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 umfangreiche Sequenzierung des Genoms verschiedener Tumorentitäten hat in den vergangenen Jahren die Identifikation neuartiger Biomarker mit potenziell klinischem und therapeutischem Nutzen ermöglicht, so z. B. die MSI-H bzw. dMMR (66), die sich in bestimmten Indikationen als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt haben. Aus diesem Grund ziehen die behandelnden Onkologen eine primäre Testung auf MSI-H bzw. dMMR zum Diagnosezeitpunkt häufiger in Erwägung. Das zunehmende Interesse an der Prävalenz von MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren hat zur Anlegung breiter Sequenzierungsstudien geführt, so auch in Deutschland. Mit einem tumorübergreifenden Anteil von 4,6-17,5 % in Deutschland stellt die MSI-H bzw. dMMR ein eher seltenes

genomisches Ereignis dar, wobei das Vorkommen in Abhängigkeit von der Tumorentität variiert (51-53). Unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung liegen diesen Tumoren der gleiche Entstehungsprozess und eine erhöhte Immunogenität zugrunde (36-42). Zum Teil wird auch tumorübergreifend von einer Resistenz gegenüber konventionellen 5-FU-basierten Chemotherapien berichtet (29). Dazu passen präklinische Daten, die für die chemosensitive Wirkung von 5-FU auf eine notwendige Erkennung eines 5-Fluoro-2'-Desoxyuridin-5'-Triphosphat-Einbaus in die DNA der Tumorzelle durch ein intaktes MMR-System deuten (67). Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

Die einzige bekannte Möglichkeit einer *kurativen* Behandlung des BC besteht in einer radikalen chirurgischen Entfernung des gesamten Tumorgewebes (R0-Resektion). Diese Feststellung gilt unabhängig davon, welche der verschiedenen unter dem Oberbegriff zusammengefassten Erkrankungen vorliegt. Ist eine Resektion nicht oder nur teilweise möglich, empfehlen die relevanten nationalen und internationalen Leitlinien mit großem Konsens zu prüfen, ob der Tumor durch den Einsatz einer (neoadjuvanten) Chemotherapie sekundär in einen operablen Zustand überführt werden kann (Konversionstherapie) (1, 6, 7).

Ist nach diesen Kriterien eine kurative Behandlung nicht (oder nicht mehr) möglich, ist der Übergang in die palliative Behandlungsphase vollzogen. Da ein Großteil der Erkrankungen (60 bis 70 %; vgl. Abschnitt 3.2.1) bereits in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und das Rezidivrisiko auch bei primär operablen BC mit 40 bis 80 % sehr hoch liegt, betrifft dies die Mehrzahl der Patienten (1).

In der Palliativsituation liegt der Therapiefokus neben der Verbesserung der Prognose im Sinne eines möglichst langen Überlebens auf der Lebensqualität der von einer unheilbaren Erkrankung Betroffenen und ihrer Angehörigen. Zum Einsatz kommt hier eine interdisziplinäre, multiprofessionelle Versorgung, die die Patienten auf physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Ebene individuell bestmöglich unterstützen soll. Hierzu zählen auch tumorspezifische (antineoplastische) Maßnahmen, mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung (68). Für Patienten mit nicht (mehr) operablem oder metastasierendem BC empfehlen die Leitlinien bei adäquatem Allgemeinzustand den Einsatz einer palliativen Systemtherapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen. In der Erstlinie soll hierfür nach übereinstimmender Überzeugung aller relevanten Leitlinien standardmäßig eine kombinierte Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zum Einsatz kommen; bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus ≥ 2) kann auch eine Gemcitabin-Monotherapie und bei eingeschränkter Nierenfunktion Oxaliplatin anstelle von Cisplatin in Erwägung gezogen werden (1, 6, 7).

Die Entwicklung dieses Therapiekonzepts gilt als historischer Fortschritt in der palliativen Behandlung des BC; dennoch muss festgestellt werden, dass es im Allgemeinen nur zu einer moderaten Verlängerung des Überlebens der Patienten führt (69). In klinischen Studien wurde

unter dieser Therapie ein medianes Gesamtüberleben von 11,7 Monaten erreicht (70). Nahezu alle Patienten erleiden früher oder später einen Progress der Erkrankung.

Die aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinien empfehlen, genauso wie die S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), dass Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie eine weitere Therapie angeboten werden soll und weisen, basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie ABC-06 (5) darauf hin, dass mit einer modifizierten FOLFOX-Therapie erstmals ein etablierter Standard für eine Zweitlinientherapie vorliegt (1, 6). Auch hier werden als mögliche Alternativen eine Monotherapie mit 5-FU oder Capecitabin sowie eine Kombination dieser Substanzen mit Irinotecan oder Oxaliplatin genannt.

Keine der verschiedenen empfohlenen Therapieoptionen und Kombinationsmöglichkeiten konnte allerdings bislang eine signifikante Verbesserung der Prognose für die Betroffenen erreichen: Das mediane Überleben lag bei Patienten in der Zweitlinie vor der Einführung von FOLFOX als Standard zwischen drei und sieben Monaten – bei einer Ansprechrate von 8 % (13). Auch in der der Empfehlung für FOLFOX zugrunde liegenden Studie ABC-06 konnte das mediane Gesamtüberleben gegenüber einer allein symptomorientierten Therapie lediglich moderat von 5,3 auf 6,2 Monate verlängert werden (5).

Der große ungedeckte therapeutische Bedarf in der Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden BC liegt somit eindeutig darin, neue Therapieoptionen zu finden, die die Überlebenschancen und die effektive Überlebensdauer der Betroffenen signifikant gegenüber den vorhandenen Optionen verlängern können – das gilt in ganz besonderem Maße für die Therapiesituation nach Versagen der Erstlinie. Große Hoffnungen werden hier auf die Identifizierung prädiktiver molekulargenetischer Marker gesetzt, die als Angriffspunkt für zielgerichtete Behandlungsmethoden therapeutisch genutzt werden können. Im Fall des BC nennt die deutsche S3-Leitlinie insbesondere FGFR-Fusionen oder Rearrangements, MSI, NTRK-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2, die BRAF V600E Mutation oder Mutationen im IDH1-Gen (1) als molekulare Veränderungen, die therapeutisch genutzt werden können.

Die Prognose beim biliären Karzinom ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patienten im bereits fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium erfolgt (1). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei bösartigen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege sind mit 17 % für Frauen und 20 % für Männer niedrig (3). Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 4,2-8,3 % (vgl. Abschnitt 3.2.4) einen äußerst kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinomen dar, für die bisher noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch für sie zugelassen waren.

Tumore mit einer MSI-H bzw. dMMR charakterisieren sich durch ihre vergleichbar hohe Immunogenität, d. h. durch ein erhöhtes Aufkommen von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und hochregulierten Immun-Checkpoint-Signalwegen wie dem PD-1/PD-L1-Signalweg, was auf die Synthese von Neoantigenen zurückzuführen ist (36-42). Immun-

Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab erweisen sich in solchen Fällen tumorübergreifend als besonders wirksam. Dies verdeutlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien KENOTE 158 und KEYNOTE 164. Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte in beiden Studien in über einem Drittel der Patienten zu einem Ansprechen in diesem späten Stadium der Tumorerkrankung (42, 71). In der Studie KEYNOTE 158 konnten über drei Viertel der Responder das Ansprechen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten halten (42), während in der Studie KEYNOTE 164 ca. 95 % der Responder das Ansprechen über mindestens 12 Monate halten konnten (71). In beiden Studien wurde die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Darüber hinaus wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert, die über das bekannte Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab hinausgehen (42, 71).

Im Teil-Anwendungsgebiet E **„Biliäres Karzinom“** stellt Pembrolizumab den ersten in Deutschland zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitor dar, der bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zur Behandlung des BC im fortgeschrittenen/metastasierenden Stadium zum Einsatz kommt. Im Vergleich zur aktiven Symptomkontrolle in Kombination mit FOLFOX als anti-neoplastische Kombinationschemotherapie führt Pembrolizumab in der Zweitlinie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe auch Modul 4 E des vorliegenden Dossiers).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E, BC, umfasst mehrere, durch verschiedene ICD-10-Codes abgebildete Tumorentitäten (siehe auch Abschnitt 3.2.1):

- Intrahepatisches Gallengangskarzinom (iCCA, ICD-10 C22.1),
- Bösartige Neubildung der Gallenblase (ICD-10 C23) und
- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C24); genauer:
 - Extrahepatischer Gallengang (eCCA, Ductus choledochus, Ductus cysticus, Ductus hepaticus, Ductus hepaticus communis; ICD-10 C24.0),

- Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend bzw. bösartige Neubildung mit Beteiligung sowohl der intra- als auch der extrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C24.8) und
- Gallenwege, nicht näher bezeichnet (ICD-10 C24.9).

Die ebenfalls unter dem Code ICD-10 C24 geführten Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; ICD-10 C24.1) stellen hingegen eine eigene Entität dar und zählen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

Den umfassendsten Überblick über epidemiologische Maßzahlen bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (<https://www.krebsdaten.de>). Diese Daten werden daher im Folgenden als Grundlage für die Ermittlung epidemiologischer Maßzahlen im Anwendungsgebiet herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (3). Eine direkte Verwendung der epidemiologischen Maßzahlen aus diesen Quellen ist allerdings nicht möglich, da beide die Zahlen zum ICD-10-Code C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA) nur insgesamt berichten und eine Ableitung der hier relevanten Zahlen für ICD-10 C22.1 (iCCA) daraus nicht möglich ist. Ebenso wenig können aus den in beiden Quellen berichteten Zahlen die Werte ohne ICD-10 C24.1 (Karzinome der Ampulla hepatopancreatica) entnommen werden. In „Krebs in Deutschland“ werden zudem die Zahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–C24) nur gemeinsam berichtet. Die aus den genannten Quellen verfügbaren epidemiologischen Maßzahlen sind übersichtsweise in den Tabellen Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-14 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) für Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen*	3.030	6.350	2.820	6.690
Rohe Erkrankungsrate ^{a, *}	7,2	15,6	6,7	16,3
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b, *}	3,8	9,9	3,5	10,3
Medianes Erkrankungsalter*	75	71	75	71
Sterbefälle*	2.697	5.213	2.689	5.301
Rohe Sterberate ^{a, *}	6,4	12,8	6,4	13,0
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, b, *}	3,1	7,8	3,0	7,7
5-Jahres-Prävalenz	4.166**	9.155**	3.900	9.300
Rohe Prävalenzrate ^{a, ***}	9,9	22,4	9,2	22,6
a: Je 100.000 Einwohner				
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)				

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
k. A.: keine Angabe iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quellen: * (3); ** (72); *** (73)				

Tabelle 3-12: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^{a, b}	12 (7-18)	15 (13-20)	9 (4-14)	7 (6-11)
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	14 (8-21)	18 (16-24)	12 (5-21)	11 (9-15)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (3)				

Tabelle 3-13: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–24) in Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen*	2.830	2.480	2.700	2.380
Rohe Erkrankungsrate ^{a, *}	6,8	6,1	6,4	5,8
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, b, *}	3,2	3,6	3,0	3,5
Medianes Erkrankungsalter*	77	75	77	74
Sterbefälle*	2.072	1.727	2.017	1.706
Rohe Sterberate ^{a, *}	4,9	4,2	4,8	4,2
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, b, *}	2,1	2,5	2,1	2,4
5-Jahres-Prävalenz	4.094**	3.957**	3.600	3.800
Rohe Prävalenzrate ^{a, ***}	9,8	9,7	8,5	9,4
a: Je 100.000 Einwohner b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; k. A.: keine Angabe Quellen: * (3); ** (72); *** (73)				

Tabelle 3-14: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–24) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^{a, b}	14 (9-16)	17 (15-19)	11 (7-12)	11 (10-15)
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	17 (11-20)	20 (18-24)	17 (11-20)	17 (15-24)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (3)

Beim Auftreten von Bösartigen Neubildungen der Leber und der iCCA zeigen sich keine markanten altersspezifischen, hingegen aber geschlechtsspezifische Besonderheiten: Männer erkranken in allen Altersklassen deutlich häufiger als Frauen. Bei Frauen tritt die Erkrankung sowohl in der Altersgruppe zwischen 80-84 Jahren als auch im Alter über 85 Jahren, bei Männern in der Altersgruppe zwischen 80-84 Jahren deutlich am häufigsten auf (siehe Abbildung 5) (3).

Abbildung 3.8.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2017–2018
je 100.000

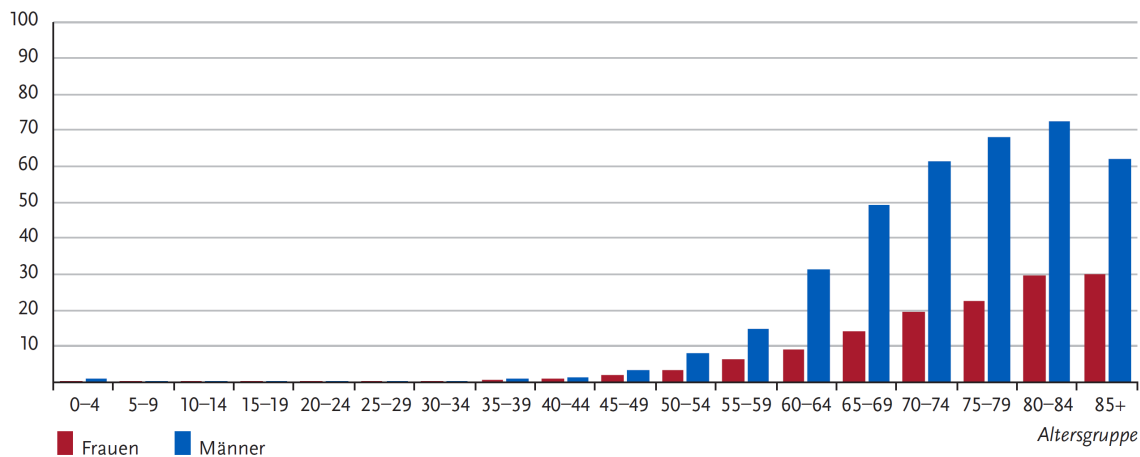


Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Beim Auftreten von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege zeigen sich hingegen weder markante geschlechts- noch altersspezifische Besonderheiten. Männer erkranken in allen Altersklassen, mit Ausnahme der

der über 85-Jährigen, etwas häufiger als Frauen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 6) (3).

Abbildung 3.9.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C23–C24, Deutschland 2017–2018
je 100.000

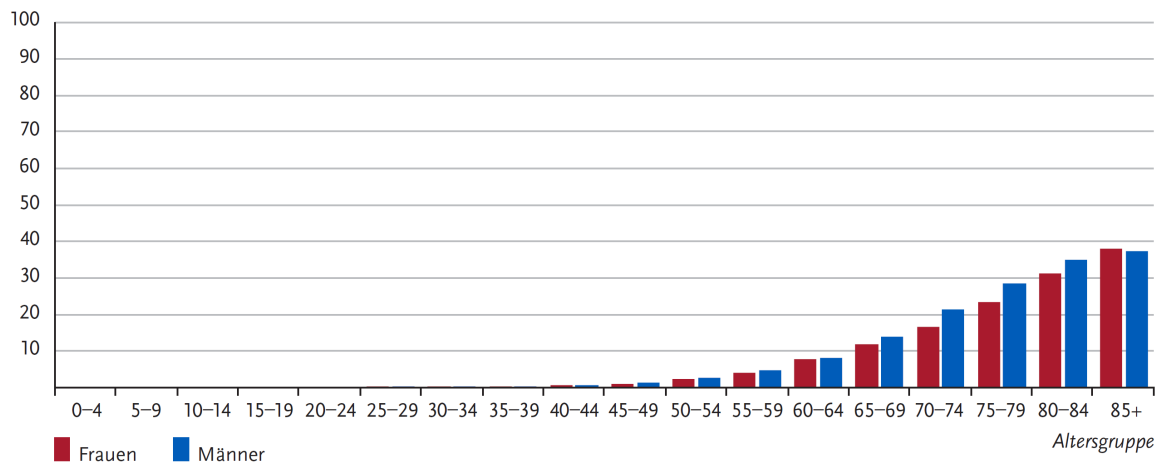


Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Inzidenz – Datenbasis ZfKD und Krebsregister der Bundesländer

Wie eingangs erwähnt, sind die über RKI und ZfKD verfügbaren Maßzahlen nicht geeignet, um die Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit ausreichender Genauigkeit abzubilden: Das BC nach vorliegender Definition umfasst von ICD-10 C22 lediglich den Subcode ICD-10 C22.1; außerdem müssten aus den Zahlen für ICD-10 C23-24 die Werte für ICD-10 C24.1 herausgerechnet werden. Einen Ausweg bieten hier die Krebsregister der Bundesländer: einige davon erfassen die Fallzahlen und Inzidenzraten auch einzeln für alle ICD-Subcodes und stellen diese Daten auch über eine Datenbankabfrage der Öffentlichkeit zur Verfügung. Durch das Heranziehen der Daten mehrerer Landesregister ist es somit möglich, Schätzzahlen für

- den Anteil von iCCA (ICD-10 C22.1) an der Gesamtfallzahl und der Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) sowie
- die Fallzahlen und Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1)

zu ermitteln und diese auf die vom ZfKD für ganz Deutschland berichteten Maßzahlen zu übertragen.

Als Landesregister, die geeignete Maßzahlen berichten und auch über eine Datenbankabfrage der Öffentlichkeit zur Verfügung stellen, wurden die Krebsregister der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein identifiziert und entsprechende Datenbankabfragen unternommen. Es wurde entschieden, für jedes Register jeweils die letzten zehn Jahre mit einzubeziehen, für die Daten berichtet werden und daraus zunächst für jedes Register einen Zehn-Jahres-Durchschnitt zu berechnen (Ausnahme: das saarländische Krebsregister kodiert die Angaben erst ab dem Jahr 2015 nach ICD-10; aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit der Kodierung nach ICD-9 konnten nur fünf Jahre für die Ermittlung eines Durchschnittswerts herangezogen werden) (74). Tabelle 3-15 gibt einen Überblick über die nach dem beschriebenen Vorgehen ermittelten Schätzwerte¹.

Der Anteil intrahepatischer Gallengangskarzinome (ICD-10 C22.1) an der Gesamtfallzahl und der Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) beträgt somit zwischen 33,6 % (Untergrenze) und 47,9 % (Obergrenze) bei Frauen und zwischen 15,4 % und 24,0 % bei Männern. Der Anteil Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) beträgt bei Frauen zwischen 74,2% (Untergrenze) und 84,6 % (Obergrenze) und bei Männern zwischen 74,8 % und 79,3 %, bezogen auf die Gesamtzahlen unter ICD-10 C23-24.

¹ Da Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für die Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist, wurden alle nachfolgenden Berechnungen auf die Altersgruppe „20 bis 85+“ eingeschränkt (eine genauere Einschränkung auf ≥ 18 Jahre bei der Datenbankabfrage ist weder in den Landeskrebsregistern noch beim ZfKD möglich). Da das BC weit überwiegend im hohen Alter auftritt, wird die dadurch resultierende leichte Unterschätzung der Werte als vernachlässigbar eingestuft.

Tabelle 3-15: Durchschnittliche Anteile der zum BC nach vorliegender Definition zugehörigen Tumorentitäten an den vom ZfKD berichteten Maßzahlen; nach Landesregister

Anteil ICD-10 C22.1 an ICD-10 C22 gesamt (%)			
Landesregister	einbezogener Zeitraum	Frauen	Männer
Bremen	2010 bis 2019	39,0	17,4
Hamburg	2010 bis 2019	47,9	24,0
Niedersachsen	2010 bis 2019	36,2	18,2
Nordrhein-Westfalen	2009 bis 2018	36,7	18,9
Saarland	2015 bis 2019	33,6	19,6
Schleswig-Holstein	2009 bis 2018	35,9	15,4
Anteil ICD-10 C23 – 24 ohne ICD-10 C24.1 (%)			
Landesregister	einbezogener Zeitraum	Frauen	Männer
Bremen	2010 bis 2019	74,2	74,8
Hamburg	2010 bis 2019	84,6	79,2
Niedersachsen	2010 bis 2019	82,3	76,9
Nordrhein-Westfalen	2009 bis 2018	82,3	77,5
Saarland	2015 bis 2019	83,4	79,3
Schleswig-Holstein	2009 bis 2018	84,2	77,6
BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: eigene Berechnungen unter Heranziehen der Datenbankabfragen aus den jeweiligen Länderregistern (74)			

Angewandt auf die durch das RKI für das Jahr 2022 prognostizierten Zahlen (3) ergeben sich die in Tabelle 3-16 angegebenen Schätzwerte:

Tabelle 3-16: Inzidenzprognose für das BC im Jahr 2022; basierend auf der Schätzung des RKI

	Frauen	Männer
Inzidenz ICD-10 C22*	3.100	7.400
Inzidenz ICD-10 C22.1^{a, **}	1.042-1.485	1.140-1.776
Gesamt	2.182-3.261	
Inzidenz ICD-10 C23–24*	2.500	2.600
Inzidenz ICD-10 C23–24 ohne ICD-10 C24.1^{a, **}	1.855-2.115	1.945-2.062
Gesamt	3.800-4.177	
Summe Inzidenz BC	2.897-3.600	3.085-3.838
Gesamt	5.982-7.438	

a: Die Anteilswerte für ICD-10 C22.1 und ICD-10 C23–24 ohne ICD-10 C24.1 beziehen auf die durchschnittlich berechneten Prozentwerte der Landesregister für Frauen und Männer
BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; RKI: Robert Koch-Institut
Quellen: * (3); ** (74)

Für das Jahr 2020 errechnen sich somit geschätzte 2.182-3.261 Neuerkrankungen mit einem iCCA (1.042-1.485 Frauen und 1.140-1.776 Männer) und 3.800-4.177 Neuerkrankungen mit einer Bösartigen Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (1.855-2.115 Frauen und 1.945-2.062 Männer). Insgesamt ergibt das 5.982-7.438 Neuerkrankungen eines BC (2.897-3.600 Frauen und 3.085-3.838 Männer).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Die 5-Jahres-Prävalenz für Erkrankungen an einer Bösartigen Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) lag im Jahr 2018 in Deutschland bei 13.200 (3.900 Frauen und 9.300 Männer) (3). Für Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) lag die 5-Jahres-Prävalenz im gleichen Jahr bei 7.400 (3.600 Frauen und 3.800 Männer) (3). Da die Prävalenz für die weiteren Berechnungen der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht herangezogen wird, wird darauf verzichtet, aus diesen Angaben des RKI analog dazu genauere Schätzzahlen für die Prävalenzen innerhalb des BC zu ermitteln.

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022-2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen

Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022-2027 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Bösartige Neubildungen der Leber und Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege der letzten zehn verfügbaren Jahre (Tabelle 3-17 und Tabelle 3-19). Die Inzidenzzahlen werden mittels der in Tabelle 3-15 ermittelten Schätzanteile zudem in Schätzwerte für die im BC zusammengefassten Tumorentitäten umgewandelt (Tabelle 3-18 und Tabelle 3-20).

Tabelle 3-17: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2009-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) ^a	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^b	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen) ^b
2009	weiblich	2.446	7,2	2.571	6,2
	männlich	5.666	17,6	6.416	16,0
2010	weiblich	2.430	7,1	2.678	6,4
	männlich	5.918	18,3	6.829	17,0
2011	weiblich	2.562	7,6	3.038	7,3
	männlich	6.055	19,2	7.136	17,7
2012	weiblich	2.601	7,7	3.143	7,6
	männlich	6.211	19,6	7.458	18,9
2013	weiblich	2.567	7,5	3.493	8,5
	männlich	6.307	19,8	7.889	19,9
2014	weiblich	2.725	8,0	3.786	9,2
	männlich	6.575	20,5	8.380	21,0
2015	weiblich	2.813	8,2	3.963	9,5
	männlich	6.394	19,7	8.758	21,6
2016	weiblich	2.877	8,4	3.947	9,4
	männlich	6.814	20,8	9.118	22,4
2017	weiblich	3.018	8,7	4.166	9,9
	männlich	6.329	19,2	9.155	22,4
2018	weiblich	2.806	8,1	3.882	9,2
	männlich	6.664	20,2	9.271	22,6

a: Altersgruppen: 20-85+
b: Altersgruppen: 0-75+
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quellen: (72, 73, 75, 76)

Tabelle 3-18: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) in Deutschland in den Jahren 2009-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2009	weiblich	822	1.172	2,4	3,4
	männlich	873	1.360	2,7	4,2
2010	weiblich	816	1.164	2,4	3,4
	männlich	911	1.420	2,8	4,4
2011	weiblich	861	1.227	2,6	3,6
	männlich	932	1.453	3,0	4,6
2012	weiblich	874	1.246	2,6	3,7
	männlich	956	1.491	3,0	4,7
2013	weiblich	863	1.230	2,5	3,6
	männlich	971	1.514	3,0	4,8
2014	weiblich	916	1.305	2,7	3,8
	männlich	1.013	1.578	3,2	4,9
2015	weiblich	945	1.347	2,8	3,9
	männlich	985	1.535	3,0	4,7
2016	weiblich	967	1.378	2,8	4,0
	männlich	1.049	1.635	3,2	5,0
2017	weiblich	1.014	1.446	2,9	4,2
	männlich	975	1.519	3,0	4,6
2018	weiblich	943	1.344	2,7	3,9
	männlich	1.026	1.599	3,1	4,8

iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (74)

Tabelle 3-19: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) in Deutschland in den Jahren 2009-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) ^a	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^b	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen) ^b
2009	weiblich	3.189	9,3	3.990	9,6
	männlich	2.260	7,0	3.604	9,0
2010	weiblich	2.968	8,7	4.060	9,8
	männlich	2.196	6,8	3.629	9,0
2011	weiblich	3.147	9,3	4.201	10,1
	männlich	2.438	7,7	3.753	9,3
2012	weiblich	2.836	8,4	4.154	10,1
	männlich	2.289	7,2	3.722	9,5
2013	weiblich	2.962	8,7	4.211	10,2
	männlich	2.514	7,9	3.819	9,7
2014	weiblich	2.918	8,6	4.242	10,3
	männlich	2.378	7,4	3.844	9,6
2015	weiblich	2.869	8,4	4.188	10,1
	männlich	2.551	7,9	4.023	9,9
2016	weiblich	2.849	8,3	4.176	10,0
	männlich	2.504	7,6	4.045	9,9
2017	weiblich	2.829	8,2	4.094	9,8
	männlich	2.475	7,5	3.957	9,7
2018	weiblich	2.696	7,8	3.594	8,5
	männlich	2.381	7,2	3.836	9,4

a: Altersgruppen: 20-85+
b: Altersgruppen: 0-75+
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quellen: (72, 73, 75, 76)

Tabelle 3-20: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) in Deutschland in den Jahren 2009-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2009	weiblich	2.366	2.698	6,9	7,9
	männlich	1.690	1.792	5,2	5,6
2010	weiblich	2.202	2.511	6,5	7,4
	männlich	1.643	1.741	5,1	5,4
2011	weiblich	2.335	2.662	6,9	7,9
	männlich	1.824	1.933	5,8	6,1
2012	weiblich	2.104	2.399	6,2	7,1
	männlich	1.712	1.815	5,4	5,7
2013	weiblich	2.198	2.506	6,5	7,4
	männlich	1.880	1.994	5,9	6,3
2014	weiblich	2.165	2.469	6,4	7,3
	männlich	1.779	1.886	5,5	5,9
2015	weiblich	2.129	2.427	6,2	7,1
	männlich	1.908	2.023	5,9	6,3
2016	weiblich	2.114	2.410	6,2	7,0
	männlich	1.873	1.986	5,7	6,0
2017	weiblich	2.099	2.393	6,1	6,9
	männlich	1.851	1.963	5,6	5,9
2018	weiblich	2.000	2.281	5,8	6,6
	männlich	1.781	1.888	5,4	5,7

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (74)

Veränderung der Inzidenz

Die Inzidenz Bösartiger Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) ist in Deutschland in den Jahren 2009-2018 sowohl bei Frauen als auch bei Männern leicht angestiegen (siehe Tabelle 3-18). Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer zunehmenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2019-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2009-2018. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Untergrenze): $y = 0,0485x + 2,3733$; $R^2 = 0,7346$

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Obergrenze): $y = 0,0782x + 3,32$; $R^2 = 0,8335$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Untergrenze): $y = 0,0376x + 2,7933$; $R^2 = 0,5295$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Obergrenze): $y = 0,0539x + 4,3733$; $R^2 = 0,4791$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 2.287-3.429 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (Frauen: 1.129-1.645; Männer: 1.158-1.784; siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.1) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene ≥ 20 Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2022	weiblich	34.786	1.129	1.645	3,2	4,7
	männlich	33.384	1.158	1.784	3,5	5,3
2023	weiblich	34.773	1.146	1.671	3,3	4,8
	männlich	33.396	1.171	1.803	3,5	5,4
2024	weiblich	34.753	1.162	1.697	3,3	4,9
	männlich	33.397	1.184	1.821	3,5	5,5
2025	weiblich	34.710	1.177	1.722	3,4	5,0
	männlich	33.377	1.196	1.837	3,6	5,5
2026	weiblich	34.657	1.192	1.747	3,4	5,0
	männlich	33.338	1.207	1.853	3,6	5,6
2027	weiblich	34.611	1.208	1.772	3,5	5,1
	männlich	33.303	1.218	1.869	3,7	5,6

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
 Quellen: (74, 77)

Die Inzidenz Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) ist in Deutschland in den Jahren 2009-2018 bei Frauen leicht gesunken, bei Männern hingegen leicht angestiegen (siehe Tabelle 3-20). Für die Schätzung der

Inzidenzraten in den Jahren 2022-2027 wird somit bei Frauen von einer abnehmenden, bei Männern von einer ansteigenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2019-2021 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2022-2027 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2009-2018. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Untergrenze): $y = -0,0988x + 6,9133$; $R^2 = 0,7448$

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Obergrenze): $y = -0,12x + 7,92$; $R^2 = 0,7694$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Untergrenze): $y = 0,0358x + 5,3533$; $R^2 = 0,1496$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Obergrenze): $y = 0,0321x + 5,7133$; $R^2 = 0,1079$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 3.788-4.104 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Frauen: 1.786-2.004; Männer: 2.002-2.100; siehe Tabelle 3-22).

In der Summe ergibt sich für das BC im Jahr 2022 eine geschätzte Inzidenz von **6.075-7.533 Neuerkrankungen (Frauen: 2.915-3.649; Männer: 3.160-3.884)**.

Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene ≥ 20 Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2022	weiblich	34.786	1.786	2.004	5,1	5,8
	männlich	33.384	2.002	2.100	6,0	6,3
2023	weiblich	34.773	1.751	1.961	5,0	5,6
	männlich	33.396	2.015	2.112	6,0	6,3
2024	weiblich	34.753	1.716	1.918	4,9	5,5
	männlich	33.397	2.027	2.122	6,1	6,4
2025	weiblich	34.710	1.679	1.874	4,8	5,4
	männlich	33.377	2.038	2.132	6,1	6,4
2026	weiblich	34.657	1.643	1.830	4,7	5,3
	männlich	33.338	2.047	2.140	6,1	6,4
2027	weiblich	34.611	1.606	1.786	4,6	5,2
	männlich	33.303	2.057	2.149	6,2	6,5

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
 Quellen: (74, 77)

Veränderung der Prävalenz

Im Folgenden wird die Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz der durch RKI/ZfKD berichteten Entitäten Bösartige Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) sowie Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) dargestellt:

Die 5-Jahres-Prävalenz Bösartiger Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) ist in Deutschland in den Jahren 2009-2018 bei beiden Geschlechtern deutlich angestiegen (vgl. Tabelle 3-17). Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer zunehmenden Prävalenz ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2009-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = 0,4145x + 6,04$; $R^2 = 0,8657$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = 0,7873x + 15,62$; $R^2 = 0,9589$

Bei den Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) lässt sich analog zur Inzidenz eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen und ein Anstieg bei Männern beobachten (vgl. Tabelle 3-19). Für die Schätzung der Prävalenzraten in den Jahren 2022-2027 wird bei beiden Geschlechtern somit von entsprechend verlaufenden Prävalenzen ausgegangen. Basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2009-2018 wird mittels linearer Regression auf die Jahre 2022-2027 extrapoliert. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Prävalenzrate für Frauen: $y = -0,0624x + 10,193$; $R^2 = 0,1326$

Rohe Prävalenzrate für Männer: $y = 0,0764x + 9,08$; $R^2 = 0,5011$

Die Prävalenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2022-2027) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Prävalenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2022 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für Bösartige Neubildungen der Leber von 14.642 (Frauen: 4.696; Männer: 9.946); für Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 6.645 (Frauen: 3.155; Männer: 3.490) (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) und von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene ≥ 20 Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 ^a)	Leber (ICD-10 C22)		Gallenblase und sonstige und nicht näher bezeichnete Teile der Gallenwege (ICD-10C23-24)	
			5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	34.786	4.696	13,5	3.155	9,1
	männlich	33.384	9.946	29,8	3.490	10,5
2023	weiblich	34.773	4.839	13,9	3.132	9,0
	männlich	33.396	10.212	30,6	3.517	10,5
2024	weiblich	34.753	4.980	14,3	3.109	8,9
	männlich	33.397	10.475	31,4	3.543	10,6
2025	weiblich	34.710	5.118	14,7	3.083	8,9
	männlich	33.377	10.732	32,2	3.566	10,7
2026	weiblich	34.657	5.254	15,2	3.057	8,8
	männlich	33.338	10.982	32,9	3.587	10,8
2027	weiblich	34.611	5.390	15,6	3.031	8,8
	männlich	33.303	11.232	33,7	3.609	10,8

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/ Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
 Quellen: (74, 77)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	22-175	19-154
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 7.

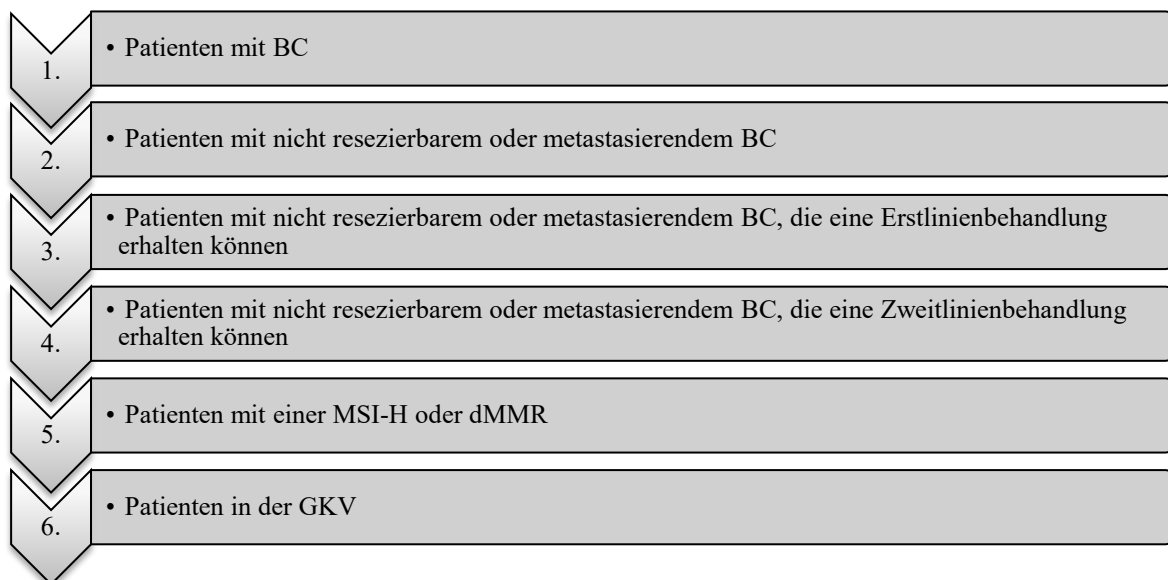


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

BC: biliäres Karzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NEC: neuroendokrine Karzinome; NET: neuroendokrine Tumoren

Schritt 1: Patienten mit BC

Da das BC generell sehr schlechte 5-Jahres-Überlebensraten zeigt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird als Ausgangsbasis für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 die Summe der in Abschnitt 3.2.3 geschätzten Inzidenzspannen für die beiden enthaltenen Entitäten Bösartige Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) und Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23–24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) herangezogen. Dadurch ergibt sich für das Jahr 2022 eine Anzahl von 6.075-7.533 Patienten mit einem BC in Deutschland (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Anzahl der neuerkrankten Patienten mit einem BC in Deutschland

	Inzidenz 2022 ^a		
	Frauen	Männer	Gesamt
Fallzahlen Bösartige Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1)	1.129-1.645	1.158-1.784	2.287-3.429
Fallzahlen Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1)	1.786-2.004	2.002-2.100	3.788-4.104
Fallzahlen BC gesamt	2.915-3.649	3.160-3.884	6.075-7.533
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3) BC: biliäres Karzinom; iCCA: intrahepatische Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (74)			

Ausgehend von der für das Jahr 2022 berechneten Inzidenzspanne für Patienten mit BC werden Patienten abgezogen, deren Tumoren nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und deren Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern den biliären Karzinomen zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumoren (NET) und neuroendokrine Karzinome (Neuroendocrine Carcinoma, NEC).

Spezifische Daten zur Verteilung dieser Tumoren liefern zum Teil die Krebsregister der Bundesländer; somit können in der Theorie repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vorliegen. Allerdings werden keine der identifizierten Angaben exakt für die in der vorliegenden Definition eines BC enthaltenen Tumorentitäten gemacht – und die verfügbaren Daten beschränken sich zudem auf Angaben zum Anteil von neuroendokrinen Neubildungen (NEN) an Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und der extrahepatischen

Gallenwege (ohne Ausschluss der Ampulla hepatopancreatica) aus den Berichten der Krebsregister lediglich zweier Bundesländer. Darüber hinaus werden in einem der genannten Berichte auch Angaben zu Sarkomen in der Leber gemacht; allerdings als separate Entität neben iCCA. Daten zu NET/NEC bzw. NEN in der Leber oder beim iCCA werden ebenso wenig berichtet wie solche zu Sarkomen in der Gallenblase und den extrahepatischen Gallenwegen. Auch in der Literatur sind nur wenige Angaben zu finden – demzufolge treten Sarkome innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets offenbar überhaupt nicht auf, NET/NEC sehr selten. Eine Übersicht über die identifizierten Angaben gibt Tabelle 3-26.

Tabelle 3-26: Relativer Anteil von NEN/NET/NEC bzw. Sarkomen am BC

Tumorhistologie	Entität, für die die Angaben gelten	Anteil in %			Quelle
		Frauen	Männer	Gesamt	
NEN	ICD-10 C23-24	2,4	1,1	2,0	(2)
	Gallenblase	n. a.	n. a.	2,1	(78)
NET	ICD-10 C23-24	0,7	1,4	1,1	(79)
	„biliary system“*	n. a.	n. a.	0,2-2,0	(80)
NEC	„bile duct“*	n. a.	n. a.	0,19	(80)
	ICD-10 C22.1, C24.0, C24.8, C24.9	n. a.	n. a.	0,1	(81)
Sarkome	keine Angaben verfügbar				
*: keine genaueren Angaben BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; n. a.: nicht angegeben; NEC: neuroendokrine Karzinome; NEN: neuroendokrine Neubildungen; NET: neuroendokrine Tumoren					

Die in der Literatur identifizierten Anteile sind sämtlich mit Unsicherheit behaftet, da keine der Angaben sich genau auf das BC nach der vorliegenden Definition bezieht. Es ist auch unklar, in welchem Maße bei der Verwendung der Begriffe „NET“, „NEC“ oder „NEN“ auf dieselbe Nomenklatur zurückgegriffen wird. Da sich die Angaben insgesamt zahlenmäßig in einem sehr ähnlichen Rahmen bewegen, wird von einer Übertragbarkeit ausgegangen und angenommen, dass der Anteil aufgrund einer Tumorhistologie auszuschließender Patienten beim BC zwischen 0,2 % und 2,1 % liegt (NEC werden als speziellere Formen von NEN/NET gesehen und nicht dazu herangezogen, die Untergrenze noch weiter herabzusetzen).

Nach Abzug dieser Patienten von den für die Inzidenzspanne in 2022 ermittelten Zahlen verbleiben somit zwischen 5.947 und 7.518 Patienten, die aufgrund ihrer Tumorhistologie für eine Behandlung mit Pembrolizumab prinzipiell infrage kommen.

Schritt 2: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC

In Schritt 3 wird unter den verbleibenden Patienten aus Schritt 2 die Anzahl an Patienten ermittelt, die ein nicht resezierbares oder metastasierendes BC aufweisen. Das

Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die palliative Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden BC. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, ist der therapeutische Übergang in die Palliativphase bei dieser aggressiven Krebserkrankung erst dann vollzogen, wenn eine operative Behandlung nicht mehr möglich ist und der Tumor auch nicht mehr durch den Einsatz einer (neoadjuvanten) Chemotherapie sekundär in einen operablen Zustand überführt werden kann (Konversionstherapie) (1, 6).

Angaben zum Anteil von Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium finden sich für das BC nach der vorliegenden Definition weder in den Publikationen des RKI/ZfKD noch in den Berichten der Krebsregister der Bundesländer. Tabelle 3-27 fasst die Angaben zusammen, die sich in der Literatur finden lassen.

Tabelle 3-27: Literaturangaben für Anteile Patienten in fortgeschrittenem Stadium bei BC

Bezeichnung Stadium	Entität, für die die Angaben gelten	Anteil (%)	Quelle
„non-resectable disease“	BC (inkl. Ampulla hepatopancreatica)	> 65	(13)
„advanced stage“	CCA (exkl. Gallenblase)	66,7 („two-third“)	(10)
„advanced disease, defined as inoperable or metastatic“	BC (unklar, ob Ampulla hepatopancreatica eingeschlossen)	60-70	(14)
„diagnosed at a late stage and treated with palliative therapy“	CCA (exkl. Gallenblase)	60-70	(15)

BC: biliäres Karzinom; CCA: Cholangiokarzinom

Wie auch in den anderen Schritten zuvor ist bei allen diesen Angaben eine Unsicherheit dadurch gegeben, dass keine davon exakt für das BC in der vorliegenden Definition gemacht wird. Die genannten Zahlen stimmen aber unabhängig vom Autor sehr gut überein, deshalb wird von einer Übertragbarkeit ausgegangen. Die angegebene Spanne von 60-70 % ergibt, angewandt auf die in Schritt 2 ermittelte Spanne an Patienten, eine Spanne von 3.568-5.263 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC.

Schritt 3: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Erstlinienbehandlung erhalten können

Das BC ist eine äußerst aggressive und gleichzeitig lange Zeit symptomlos verlaufende Krebserkrankung (vgl. Abschnitt 3.2.1). Ein beträchtlicher Anteil an Erkrankten befindet sich daher bereits bei der Erstdiagnose in einem Zustand, in dem eine kurative Behandlung (= Operation [OP]; siehe Abschnitt 3.2.2) für sie nicht mehr infrage kommt und auch eine systemische Behandlung mit Chemotherapie nicht mehr möglich ist (1, 6, 7). Diese Patienten kommen auch für eine Therapie mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht infrage.

In Schritt 3 sollte die Anzahl an Patienten ermittelt werden, die eine Erstlinientherapie erhalten können. Für den deutschen Versorgungskontext liegen allerdings keine Daten zu Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium des BC vor; das Gleiche gilt auch für Angaben aus der Literatur. Auch die Leitlinien betonen, dass nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand für eine Erstlinientherapie infrage kommen, machen aber keine Angaben, wie viele Patienten aufgrund dieser Empfehlung nicht behandelt werden können.

Mangels geeigneter Daten kann die in Schritt 3 ermittelte Spanne an Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC in Schritt 4 nicht weiter reduziert werden, um die Einschränkungen des Anwendungsgebiets abzubilden. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass alle in den nachfolgenden Schritten ermittelten Werte signifikant, aber in unbekanntem Ausmaß, überschätzt sind.

Schritt 4: Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Zweitlinienbehandlung erhalten können

Nahezu alle Patienten mit fortgeschrittenem BC, die eine palliative Erstlinientherapie (in der Regel mit Gemcitabin + Cisplatin) erhalten, erleiden früher oder später einen Progress der Erkrankung, oder müssen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten bzw. Nebenwirkungen oder Komorbiditäten abbrechen. Auch für diese Patienten empfehlen die aktuellen Leitlinien übereinstimmend eine Zweitlinientherapie, solange die Patienten dazu noch geeignet sind (1, 6, 7).

Im Gegensatz zur Situation bezüglich der Eignung für eine Erstlinientherapie finden sich in der Literatur zahlreiche retrospektive Untersuchungen, die Schätzwerte dafür liefern, wie viele Patienten mit fortgeschrittenem BC nach Versagen der Erstlinientherapie noch in der Lage sind, eine Zweitlinientherapie zu erhalten. Diese Angaben unterscheiden sich leicht, liegen in der Zusammenfassung aber alle zwischen 15 und 40 % (1, 5, 69, 70, 82). Angewandt auf die in den Schritten zuvor ermittelte Spanne ergibt sich so eine Zahl von 535 bis 2.105 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Zweitlinienbehandlung erhalten können.

Schritt 5: Patienten mit einer MSI-H oder dMMR

Ausgehend von der Anzahl an Patienten in Schritt 5 wird im Folgenden die Anzahl an Patienten ermittelt, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden, wurde in einer orientierenden Literaturrecherche nach Studien aus Deutschland gesucht. Zusätzlich zur Evidenz aus der Literatur wurde die Datenlage mit zwei weiteren Auswertungen ergänzt – eine Datenerhebung vom pathologischen Institut der Universität Heidelberg und eine multizentrische Studie, bei der Daten aus drei pathologischen Zentren in Deutschland ausgewertet wurden (Tabelle 3-28). Zusammen mit den veröffentlichten Studien aus der Literatur decken die durchgeführten Datenerhebungen verschiedene Regionen Deutschlands ab, wodurch ein guter Querschnitt des Versorgungsstandes in Deutschland ermöglicht wird. Es liegen sowohl Daten zum BC (nicht nach Stadium selektiert) als auch drei Auswertungen zum metastasierenden BC vor, welche die Zielpopulation am genauesten abbilden.

Daten aus Heidelberg wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse des pathologischen Institutes der Universität Heidelberg erhoben (53). Diese lieferte Ergebnisse zu Häufigkeiten von MSI-H/dMMR bei soliden Tumoren aus den Datenbanken der Universität Heidelberg zu insgesamt 2.183 eindeutig auswertbaren Proben aus den Jahren 2017 bis 2021. Die Tumorproben umfassten Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome. Diese wurden tumorspezifisch über alle jeweiligen Tumorstadien kombiniert ausgewertet. Der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil an MSI-H/dMMR bei diesen Tumorentitäten lag bei 13,7 %. Bei BC lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei 6,9 %.

In einer weiteren retrospektiven Studie (EMSIG) extrahierten drei regional verteilte Pathologiezentren in Deutschland (Hamburg, Kassel, Erlangen) Informationen zu bestehenden Tumorproben solider Tumore, aus dem Zeitraum 2017 bis 2021, aus ihren Datenbanken (51). Zu den Variablen gehörten Tumortyp, Tumorstadium (verfügbar aus zwei Zentren), dMMR- und MSI-Status. Wie in der Erhebung aus Heidelberg wurden auch in dieser Studie Kolorektal-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Endometrium- und biliäre Karzinome herangezogen. Bei insgesamt 2.635 untersuchten Proben lag der unabhängig vom Tumortyp und Tumorstadium ermittelte Anteil der MSI-H/dMMR-Tumore bei 17,5 %. Bei BC lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei 5,0 % und bei metastasierenden BC bei 8,3 % für MSI-H wie auch für dMMR.

In der Studie von Quaas et al. wurden aus einer deutschen Datenbank 1.965 Proben von sechs verschiedenen Tumorentitäten auf ihren MSI/dMMR-Status analysiert. Dabei lag der MSI-H/dMMR-Anteil bei den auswertbaren Karzinomen (N=1.788) tumorübergreifend bei insgesamt 4,6 % (52). Bei BC lag der MSI-H/dMMR Anteil bei 1,9 %. und bei metastasierenden BC bei 4,2 %.

Eine weitere Studie untersuchte den MSI-H-Status von 308 Proben von Patienten des Universitätskrankenhauses Heidelberg zwischen 1995 und 2010. Der MSI-H-Anteil biliärer Karzinome lag bei 1,3 %. Von den untersuchten 81 Proben im Stadium IV wurde keine als MSI-H identifiziert (83).

Insgesamt liegen aus vier Studien Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. Diese zeigten für BC unabhängig des Tumorstadiums einen MSI-H/dMMR-Anteil von 1,3 % bis 6,9 %.

Eine Abschätzung des MSI-H/dMMR-Anteils bei metastasierenden BC aus dem deutschen Versorgungskontext erlauben drei dieser Studien. Dieser Anteil war etwas breiter gestreut und lag zwischen 0 % und 8,3 %.

Allgemein lässt sich festhalten, dass die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab nur einen kleinen Anteil aller Patienten mit einem metastasierenden BC ausmacht (siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Anzahl der Patienten mit biliärem Karzinom, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen

Gesamtanzahl der ausgewerteten Proben - nicht nach Stadium selektiert (Stadium IV)	Berichteter Anteil der biliären Karzinome mit einer MSI-H oder dMMR – nicht nach Stadium selektiert	Berichteter Anteil der biliären Karzinome mit einer MSI-H oder dMMR bei Stadium IV	Referenz
102 (-)	6,9 %	-	(53)
40 (MSI-H 12/dMMR 12 ^a)	5,0 %	MSI-H: 8,3 % dMMR: 8,3 % ^a	(51)
52 (24)	1,9 %	4,2 %	(52)
308 (81)	1,3 %	0 %	(83)

a: Die Ergebnisse der Proben bei Stadium IV Tumoren lagen getrennt nach MSI- und dMMR-Analyse vor
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Für die Herleitung der Zielpopulation wird eine Spanne mit einem unteren Wert von 4,2 % und einem oberen Wert von 8,3 % basierend auf den Angaben der drei Studien mit Angaben zu MSI-H/dMMR bei metastasierenden BC gewählt, um etwaige Unsicherheiten abzubilden und dabei verfügbare Daten aus dem deutschen Versorgungskontext heranzuziehen. Die Untergrenze von 0 % wird für die Herleitung der Patientenzahlen nicht herangezogen, da nicht davon auszugehen ist, dass keine Patienten mit metastasierenden BC mit einer MSI-H oder dMMR im Anwendungsgebiet vorliegen. Infolgedessen ergibt sich wahrscheinlich eine leichte Überschätzung der Untergrenze in der Herleitung der Patientenzahlen in Schritt 4. Unter Berücksichtigung einer Spanne von 4,2-8,3 % ergeben sich angewandt auf die in den Schritten zuvor ermittelte Spanne insgesamt 22-175 Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden BC, deren Tumoren eine MSI-H oder dMMR aufweisen.

Schritt 6: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 88,0 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (84) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2021, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (85) herangezogen (siehe Tabelle 3-29). Bezogen auf die in Schritt 6 ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation ergibt sich so eine Anzahl von 19-154 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-29: Anteil der Patienten in der GKV

	2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland^a	83.222.442
GKV-Versicherte^b	73.207.009
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV-Patienten in der Zielpopulation	19-154
a: Stichtag: 30. September 2021	
b: Zahlen für September 2021	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	
Quellen: (84, 85)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-30 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit BC und der unter Schritt 2 bis 7 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-24 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-30: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten ^a		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patienten mit BC	-	5.947	7.518	(2, 74, 78-80)
2. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC	60-70	3.568	5.263	(10, 13-15)
3. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Erstlinienbehandlung erhalten können	100	3.568	5.263	n. a.
4. Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Zweitlinienbehandlung erhalten können	15-40	535	2.105	(1, 5, 69, 70, 82)
5. Patienten mit einer MSI-H oder dMMR	4,2-8,3	22	175	(51, 52)
6. Patienten in der GKV	88,0	19	154	(84, 85)
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen				
BC: biliäres Karzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; n. a.: nicht angegeben				
Quelle: (74)				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 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 3-31: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	19-154
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 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 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Gesamtschau festgestellt werden.

Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 E 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 die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden, neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (1) und den Onkopedia-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der ESMO (6, 7), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des BC wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (3).

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie die Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus Datenbankabfragen beim ZfKD (72, 73, 75, 76). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zusätzlich die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (3). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2027 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (77). Spezifische Schätzzahlen für die Anteile der in der vorliegenden Definition des BC enthaltenen Tumorentitäten an den zentral berichteten Zahlen wurden auf Grundlage von Datenbankabfragen bei den Krebsregistern der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein berechnet (74).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (3) sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (84) herangezogen, sowie die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (85).

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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.07.2021]
2. Geiss K, Hakimhashemi A, Hornung C, Lovric A, Meyer M, Petsch S, et al. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. Stand: März. 2020. Verfügbar unter: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf. [Zugriff am: 10.06.2021]
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-81.
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(5):690-701.
6. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Rieke J, et al. Onkopedia Leitlinien: Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Stand: Oktober 2021. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 05.10.2021]
7. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(suppl 5):v28-v37.
8. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-88.

9. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(44):748-54.
10. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med.* 2016;32(6):395-400.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - biliäre Karzinome (C22-C24). Altersstandardisierte Rate der Inzidenz 1999-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
12. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - biliäre Karzinome (C22-C24). Altersstandardisierte Rate der Mortalität 1999-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
13. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(12):2328-38.
14. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
15. Wang M, Chen Z, Guo P, Wang Y, Chen G. Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med.* 2021;25(2):618-28.
16. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver.* 2017;11(1):13-26.
17. Athauda A, Fong C, Lau DK, Javle M, Abou-Alfa GK, Morizane C, et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:101998.
18. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, Mulcahy MF. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e194-203.
19. Lin J, Cao Y, Yang X, Li G, Shi Y, Wang D, et al. Mutational spectrum and precision oncology for biliary tract carcinoma. *Theranostics.* 2021;11(10):4585-98.
20. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1:19-31.
21. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(1):173-84.
22. Wittekind C. TNM-Klassifikation Gallenblase und Ductus cysticus. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
23. Wittekind C. TNM-Klassifikation Distale extrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
24. Wittekind C. TNM-Klassifikation Intrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.

25. Wittekind C. TNM-Klassifikation Perihiläre Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
26. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
27. Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2019;11:379-88.
28. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45.
29. Dietmaier W, Buttner R, Ruschoff J. Mikrosatelliteninstabilität: Aktueller Überblick über Methoden und Anwendungen. *Pathologe*. 2019;40(3):313-27.
30. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1506-12.
31. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813-20.
32. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-202.
33. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020;20:16.
34. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res*. 2005;11(6):2180-7.
35. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, Bapat B, Hopper JL, Jenkins MA, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn*. 2011;13(3):271-81.
36. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):560-70.
37. Kirkpatrick DT, Petes TD. Repair of DNA loops involves DNA-mismatch and nucleotide-excision repair proteins. *Nature*. 1997;387(6636):929-31.
38. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*. 2020;9(3).
39. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
40. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
41. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
42. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-

- 158 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):1-10.
43. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Ghayda M, et al. (Hrsg.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-20212021.
44. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2020;147(8):2190-8.
45. Kang J, Jeong JH, Hwang HS, Lee SS, Park DH, Oh DW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Patients with Refractory Advanced Biliary Tract Cancer: Tumor Proportion Score as a Potential Biomarker for Response. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2020;52(2):594-603.
46. Lee SH, Lee HS, Lee SH, Woo SM, Kim DU, Bang S. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Gemcitabine/Cisplatin-Refractory Biliary Tract Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020;9(6).
47. Lee HS, Kim WH, Kwak Y, Koh J, Bae JM, Kim KM, et al. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(2):103-21.
48. Powell MA. Immunohistochemistry to determine mismatch repair-deficiency in endometrial cancer: the appropriate standard. *Annals of Oncology*. 2017;28(1):9-10.
49. Rüschoff J, Baretton G, Blaker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. [MSI testing : What is new? What should be considered? German version]. *Pathologe*. 2021. MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten?
50. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA oncology*. 2017;3(9):1197-203.
51. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.
52. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J, Pamuk A, Zander T, Hillmer A, et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Frontiers in oncology*. 2021;11:569475.
53. Stenzinger A. Abschlussbericht dMMR/MSI-H Prävalenz Heidelberg 2022.
54. Czink E, Kloor M, Goepfert B, Frohling S, Uhrig S, Weber TF, et al. Successful immune checkpoint blockade in a patient with advanced stage microsatellite-unstable biliary tract cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(5).
55. Eguchi S, Shinkawa H, Sato Y, Nakai K, Takemura S, Tanaka S, et al. Durable response after discontinuation of pembrolizumab therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(3):858-65.
56. Ikeda Y, Ono M, Ohmori G, Ameda S, Yamada M, Abe T, et al. Successful pembrolizumab treatment of microsatellite instability-high intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2259-63.
57. Naganuma A, Sakuda T, Murakami T, Aihara K, Watanuki Y, Suzuki Y, et al. Microsatellite Instability-high Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Portal Vein

- Tumor Thrombosis Successfully Treated with Pembrolizumab. Intern Med. 2020;59(18):2261-7.
58. Nakamura M, Ueno M, Hayami S, Kawai M, Miyamoto A, Suzaki N, et al. Effective Response of Intrahepatic Cholangiocarcinoma to Pembrolizumab: A Case Report. Anticancer Res. 2020;40(7):4123-9.
59. Toshida K, Itoh S, Yoshizumi T, Shimagaki T, Wang H, Kurihara T, et al. Efficacy of pembrolizumab in microsatellite instability-high locally advanced cholangiocarcinoma: a case report. Clin J Gastroenterol. 2021;14(5):1459-63.
60. Roset M, Amonkar M, Patel R, Lara N, Kothari S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Standard of Care Regimens in Patients with Deficient MMR or MSI-High Metastatic Colorectal and Non-Colorectal Cancer: A Retrospective Chart Review Study in France. Adv Ther. 2022;39(3):1215-29.
61. Snow T, Swaminathan A, Snider J, Schrock AB, Li G, Alexander BM, et al. Characteristics and outcomes of real-world (RW) patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors treated with pembrolizumab monotherapy (P) after FDA approval. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):3060-.
62. Pietrantonio F, Loupakis F, Randon G, Raimondi A, Salati M, Trapani D, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden. Oncologist. 2020;25(9):803-9.
63. Martínez Lago N, Cousillas Castiñeiras A, Fernández Montes A, Carnero Lopez B, Gonzalez Villarroel P, Vázquez-Rivera F, et al. P-34 Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable or mismatch repair deficient gastrointestinal tumors. Annals of Oncology. 2021;32:S107.
64. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-410 - Pembrolizumab zur Behandlung des vorbehandelten, nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Stand: 22. Dezember. 2021.
66. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2017;2017.
67. Dietmaier W. [Microsatellite instability. A new predictive marker (?)]. Pathologe. 2010;31 Suppl 2:268-73. Mikrosatelliteninstabilität. Ein neuer prädiktiver Marker (?).
68. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer 128/001OL. Stand: September. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 31.05.2021]
69. Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. Anticancer Res. 2020;40(6):3013-30.
70. Sipra Q, Shroff R. The impact of molecular profiling on cholangiocarcinoma clinical trials and experimental drugs. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(4):281-4.
71. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-

- High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):11-9.
72. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 0 - 75+. Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland 2004-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
73. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 0 - 75+. Rohe Rate der 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland 2004-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
74. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 20 - 85+. Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 1999-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
76. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 20 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 1999-2018. Stand: Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.05.2022]
77. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Datenbankabfrage BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg251412. [Zugriff am: 09.06.2022]
78. Niu C, Wang S, Guan Q, Ren X, Ji B, Liu Y. Neuroendocrine tumors of the gallbladder. *Oncol Lett*. 2020;19(5):3381-8.
79. Kajüter H, Khil L, Krieg V, Kühling L, Mattauch V, Möller L, et al. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2018. Stand: August 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/JB_2018_Druck_final.pdf. [Zugriff am: 06.05.2022]
80. Liu Z, Zhang DY, Lu Z, Zhang P, Sun WL, Ma X, et al. Neuroendocrine tumor of the common bile duct: a case report and review of the literature. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2295-301.
81. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver International*. 2019;39(2):316-23.

82. Vienot A, Neuzillet C. Continuum of care for advanced biliary tract cancers. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(6):810-24.
83. Goepfert B, Roessler S, Renner M, Singer S, Mehrabi A, Vogel MN, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. Br J Cancer. 2019;120(1):109-14.
84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 3. Januar. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf. [Zugriff am: 05.05.2022]
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 05.05.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-40 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 Tabelle 3-29 bis Tabelle 3-40 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 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 3.1). 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 3-32: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-FU	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Folinsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes: 400 mg/m ² Bolus an Tag 1 gefolgt von 2.400 mg/m ² Infusion über 46 h alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		Als Teil des FOLFOX-Regimes: 400 mg/m ² Bolus Tag 1 gefolgt von 2400 mg/m ² Infusion über 46 h alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	12,0 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Alle Therapieregime: 2.000 mg/m ² an den Tagen 1-14 alle 3 Wochen (2)	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes: 400 mg/m ² alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Als Teil des FOLFOX-Regimes: 350 mg alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	12,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Teil des FOLFIRI-Regimes: 180 mg/m ² Infusion alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Als Teil des FOLFIRI.3-Regimes: 90 mg/m ² Infusion an Tag 1 und Tag 3 alle 2 Wochen (2)	26,1 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		Als Teil des XELIRI-Regimes: 200 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Teil des FOLFOX-Regimes: 85 mg/m ² Infusion alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	12,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Als Teil des XELOX-Regimes: 130 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>				

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

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) wurden der Fachinformation (1), die für die zVT den Publikationen, auf denen die Empfehlungen der S3-Leitlinie für die berücksichtigten Arzneimittel beruhen, entnommen (2-4). Es folgt eine kurze Erläuterung.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

5-Fluorouracil

In Kombination mit Folinsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes

Alle zwei Wochen wird 5-FU an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m² Körperoberfläche (KOF), gefolgt von einer Infusion mit 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden angewendet (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Als Teil des FOLFOX-Regimes

Alle zwei Wochen wird 5-FU an Tag 1 als Bolus mit 400 mg/m² KOF, gefolgt von einer Infusion mit 2.400 mg/m² KOF über 46 Stunden angewendet (3). Die maximale Dauer der Behandlung beschränkt sich gemäß Studienpublikation auf 12 Zyklen.

Capecitabin

Alle drei Wochen wird Capecitabin an den Tagen 1-14 in einer Dosierung von 2.000 mg/m² KOF gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Folinsäure

In Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes

Alle zwei Wochen wird Folinsäure in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Als Teil des FOLFOX-Regimes

Alle zwei Wochen wird Folinsäure in einer Dosierung von 350 mg gegeben (3). Die maximale Dauer der Behandlung beschränkt sich gemäß Studienpublikation auf 12 Zyklen.

Irinotecan

Als Teil des FOLFIRI-Regimes

Alle zwei Wochen wird Irinotecan in einer Dosierung von 180 mg/m² KOF als Infusion gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Als Teil des FOLFIRI3-Regimes

Alle zwei Wochen wird Irinotecan in einer Dosierung von 90 mg/m² KOF als Infusion an den Tagen 1 und 3 gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Als Teil des XELIRI-Regimes

Alle drei Wochen wird Irinotecan in einer Dosierung von 200 mg/m² KOF als Infusion an den Tagen 1 und 3 gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Oxaliplatin*Als Teil des FOLFOX-Regimes*

Alle zwei Wochen wird Oxaliplatin in einer Dosierung von 85 mg/m² KOF als Infusion gegeben (3). Die maximale Dauer der Behandlung beschränkt sich gemäß Studienpublikation auf 12 Zyklen.

Als Teil des XELOX-Regimes

Alle drei Wochen wird Oxaliplatin in einer Dosierung von 130 mg/m² KOF als Infusion gegeben (2). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Publikation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Best-Supportive-Care

Best-Supportive-Care kann in Art und Umfang in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen und fällt somit patientenindividuell unterschiedlich aus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 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 3-32). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient 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 pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	200 mg alle 3 Wochen (1)	17,4
		Oder: 400 mg alle 6 Wochen (1)	Oder: 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
5-FU	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit Folsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes: 400 mg/m ² Bolus an Tag 1 gefolgt von 2.400 mg/m ² Infusion über 46 h alle 2 Wochen (2)	52,2
		Als Teil des FOLFOX-Regimes: 400 mg/m ² Bolus Tag 1 gefolgt von 2400 mg/m ² Infusion über 46 h alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	24,0
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Alle Therapieregime: 2.000 mg/m ² an den Tagen 1-14 alle 3 Wochen (2)	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes: 400 mg/m ² alle 2 Wochen (2)	26,1
		Als Teil des FOLFOX-Regimes: 350 mg alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	12,0
Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Teil des FOLFIRI-Regimes: 180 mg/m ² Infusion alle 2 Wochen (2)	26,1
		Als Teil des FOLFIRI.3-Regimes: 90 mg/m ² Infusion an Tag 1 und Tag 3 alle 2 Wochen (2)	52,2
		Als Teil des XELIRI-Regimes: 200 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4
Oxaliplatin	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Als Teil des FOLFOX-Regimes: 85 mg/m ² Infusion alle 2 Wochen für 12,0 Zyklen (3)	12,0
		Als Teil des XELOX-Regimes: 130 mg/m ² alle 3 Wochen (2)	17,4
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 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 3-34: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht rezervierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten	17,4	200 mg; 2 Durchstech- flaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Oder: 8,7	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-FU (in Kombination mit Folinsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	52,2	2.800 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 5.000 mg	26,1 Zyklen x 2 Tage x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 500 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 287.100 mg
5-FU (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	24,0	2.800 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 5.000 mg	12,0 Zyklen x 2 Tage x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 5.000 mg), Gesamtverbrauch = 24 Durchstechflaschen à 500 mg + 24 Durchstechflaschen à 5.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 132.000 mg
Capecitabin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	243,6	1.000 mg/m ² zweimal täglich; 2 Filmtabletten à 150 mg + 3 Filmtabletten à 500 mg zweimal täglich	17,4 Zyklen x 14 0Tage x (2 Filmtabletten à 150 mg + 3 Filmtabletten à 500 mg) x 2 mal tägliche Einnahme, Gesamtverbrauch = 974,4 Filmtabletten à 150 mg + 1.461,6 Filmtabletten à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 876.960 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Folinsäure (in Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26,1	400 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 800 mg	26,1 Zyklen x 1 Tag x 1 Durchstechflasche à 800 mg, Gesamtverbrauch = 26,1 Durchstechflaschen à 800 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Folinsäure (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	12,0	350 mg; 1 Durchstechflasche à 350 mg	12,0 Zyklen x 1 Tag x 1 Durchstechflaschen à 350 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 350 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.200 mg
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26,1	180 mg/m ² ; 2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg	26,1 Zyklen x 1 Tag x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg), Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 40 mg + 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.918 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	52,2	90 mg/m ² ; 2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg	26,1 Zyklen x 2 Tage x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 104,4 Durchstechflaschen à 40 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 9.396 mg
Irinotecan (als Teil des XELIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	17,4	200 mg/m ² ; 2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg	17,4 Zyklen x 1 Tag x (2 Durchstechflaschen à 40 mg + 1 Durchstechflasche à 300 mg), Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 40 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.612 mg
Oxaliplatin (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	12,0	85 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 200 mg	12,0 Zyklen x 1 Tag x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Oxaliplatin (als Teil des XELOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	17,4	130 mg/m ² ; 1 Durchstechflasche à 50 mg + 50 mg + 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 1 Tag x (1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 200 mg), Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.350 mg
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	patientenindividuell unterschiedlich		

5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 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).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zbAM auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation bzw. für die zVT auf den Angaben in den Publikationen, auf denen die Empfehlungen der S3-Leitlinie für die berücksichtigten Arzneimittel beruhen (2-4).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand des Körpergewichts oder der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017

hinzugezogen (5). Die durchschnittlichen KOF wird anhand der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (6). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (7). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (5).

Daraus ergibt sich das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Die Kalkulation der durchschnittlichen KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (6):

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

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-35: 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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA [®] 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € ^b (1,77 € ^c ; 170,17 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
5-FU	5-FU medac 50 mg/ml 500 mg Injekt.-/ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 14,13 €	11,90 € ^b (1,77 € ^c ; 0,22 € ^e)
	5-FU medac 50 mg/ml 5.000 mg Injekt.-/ Infus.-Lsg. 1 Stück: Festbetrag = 33,99 €	30,42 € ^b (1,77 € ^c ; 1,80 € ^e)
Capecitabin	ECANSYA [®] 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 54,11 €	49,27 € ^b (1,77 € ^c ; 3,07 € ^e) Entspricht 0,41 € pro Stück
	ECANSYA [®] 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,81 €	139,84 € ^b (1,77 € ^c ; 10,20 € ^e) Entspricht 1,17 € pro Stück
Folinsäure	EUROFOLIC [®] 10 mg/ml Injektionslösung (350 mg) 1 Stück: Festbetrag = 147,48 €	145,71 € ^b (1,77 € ^c)
	RIBOFOLIN [®] 10 mg/ml Injektionslösung (800 mg) 5 Stück: Festbetrag = 1.499,02 €	1.497,25 € ^b (1,77 € ^c) Entspricht 299,45 € pro Stück
Irinotecan	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 40 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 85,56 €	74,38 € ^b (1,77 € ^c ; 3,53 € ^d ; 5,88 € ^e)

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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 100 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 198,25 €	172,82 € ^b (1,77 € ^c ; 8,87 € ^d ; 14,79 € ^e)
	IRINOTECAN HCL AqVida 20 mg/ml 300 mg K.z.H.Inf.L. 1 Stück: Taxe-VK = 573,90 €	500,93 € ^b (1,77 € ^c ; 26,70 € ^d ; 44,50 € ^e)
Oxaliplatin	MEDOXA 50 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 164,89 €	155,83 € ^b (1,77 € ^c ; 7,29 € ^d)
	MEDOXA 200 mg 5 mg/ml Konz.z.Hers.e.Infus.Lsg. 1 Stück: Taxe-VK = 628,26 €	597,21 € ^b (1,77 € ^c ; 29,28 € ^d)
	Oxaliplatin STADA [®] 5 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. (200 mg) 1 Stück: Taxe-VK = 399,29 €	379,11 € ^b (1,77 € ^c ; 18,41 € ^d)
BSC	Nicht zutreffend	
a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Mai 2022) b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V 5-FU: 5-Fluorouracil; Abs.: Absatz; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-35 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-35 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Packungen, bei denen der Taxe-VK über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt. Die Preisabfragen erfolgten für alle Therapien am 01. Mai 2022.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-34) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-35) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-36).

Tabelle 3-36: Jährliche Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Pembrolizumab	99.714,53 € ^c	99.714,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
5-FU	5-FU	2.221,63 €	10.037,28 €
	Folinsäure	7.815,65 €	
FOLFIRI	5-FU	2.221,63 €	26.994,19 €
	Folinsäure	7.815,65 €	
	Irinotecan	16.956,91 €	
FOLFIRI3	5-FU	2.221,63 €	26.823,75 €
	Folinsäure	7.815,65 €	
	Irinotecan	16.786,48 €	
FOLFOX	5-FU	1.021,44 €	7.319,28 €
	Folinsäure	1.748,52 €	
	Oxaliplatin	4.549,32 €	
Capecitabin	Capecitabin	2.103,32 €	2.103,32 €
XELIRI	Capecitabin	2.103,32 €	13.407,93 €
	Irinotecan	11.304,61 €	
XELOX	Capecitabin	2.103,32 €	15.206,22 €
	Oxaliplatin	13.102,90 €	
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^a	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive ^b
<p>Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet</p> <p>a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe</p> <p>b: Angabe für die Kombinationstherapie</p> <p>c: Unabhängig von einer Behandlung alle drei bzw. sechs Wochen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>			

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 3-37 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 3.1). 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 3-37: 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 pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR	1 ^c	1 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
5-FU (in Kombination mit Folinsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2
5-FU (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	24,0
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	24,0

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 pro Jahr
Capecitabin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Keine	-	-
Folinsäure (in Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Folinsäure (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1,	12,0
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	12,0
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1	26,1
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	26,1
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	2	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	2	52,2

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 pro Jahr
Irinotecan (als Teil des XELIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinat-lösung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1	17,4
Oxaliplatin (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	12
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	12
Oxaliplatin (als Teil des XELOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17,4
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Keine	-	-

a: Bei einer Gabe alle drei Wochen
b: Bei einer Gabe alle sechs Wochen
c: Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet.
5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-37 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (8-11).

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

Entsprechend der Fachinformation von Folinsäure sollten wegen des Kalziumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute intravenös injiziert werden. Zur intravenösen Infusion kann die Injektionslösung vor Gebrauch verdünnt werden (12, 13).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1). Irinotecan wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht (10). Die Behandlung mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin erfolgt als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten (8, 12).

Für den oral verabreichten Wirkstoff Capecitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-37 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 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist (EBM-Ziffer 19464); zweimal im Krankheitsfall	97,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
5-FU	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Folinsäure	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Oxaliplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-38 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (14).

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (15). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (15). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (15). Für die Herstellung parenteraler Kalziumfolinatlösungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 39,00 € abrechnungsfähig (15).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (14).

Testung auf MSI-H bzw. dMMR

Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 97,68 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 195,36 € an (14).

Geben Sie in Tabelle 3-39 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-37 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-38 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-39: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	137,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.562,13 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
		In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR (EBM-Ziffer 19464)	195,36 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	878,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
5-FU (in Kombination mit Folinsäure und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	970,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	5.198,60 €
5-FU (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.944,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	446,16 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.390,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Capecitabin (alle Therapieregime)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Keine	-
Folinsäure (in Kombination mit 5-FU und als Teil des FOLFIRI- oder FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung (Hilfstaxe)	1.017,90 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	485,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.503,10 €
Folinsäure (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung (Hilfstaxe)	468,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	223,08 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	691,08 €
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.114,10 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	197,06 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	2.311,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Irinotecan (als Teil des FOLFIRI3-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.228,20 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	394,11 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	4.622,31 €
Irinotecan (als Teil des XELIRI-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.540,77 €
Oxaliplatin (als Teil des FOLFOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	972,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	223,08 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.195,08 €
Oxaliplatin (als Teil des XELOX-Regimes)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	323,47 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	1.732,87 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Keine	-

5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-37 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-38 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-40 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 3-40: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 21-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	326,73 €	1.235,40 €	101.276,66 €
Pembrolizumab 42-Tage Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.714,53 €	261,05 €	617,70 €	100.593,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
5-FU	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	10.037,28 €	1.455,60 €	5.246,10 €	16.738,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26.994,19 €	1.652,65 €	7.360,20 €	36.007,04 €
FOLFIRI3	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	26.823,75 €	1.849,71 €	9.474,30 €	38.147,76 €
FOLFOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	7.319,28 €	892,32 €	3.384,00 €	11.595,60 €
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	2.103,32 €	-	-	2.103,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
XELIRI	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	13.407,93 €	131,37 €	1.409,40 €	14.948,70 €
XELOX	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	15.206,22 €	323,47 €	1.409,40 €	16.939,09 €
BSC	Erwachsene Patienten mit nicht reserzierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p> <p>Quelle: (16)</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.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung F untersuchte Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem **biliärem Karzinom** mit MSI-H oder einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Mit den in Abschnitt 3.1 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 19-154 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können. Hierzu ist zu erwähnen, dass die ermittelte Patientenzahl das theoretisch maximale Marktpotential darstellt und diese im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht weiterhin reduziert wird.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen.

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 Zulassungsstudie KEYNOTE 158 brachen 13,6 % der Patienten die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1 in Modul 4 E).

Patientenpräferenzen

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

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten sowohl die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel als auch die Publikationen, auf denen die Empfehlungen der S3-Leitlinie für die berücksichtigten Behandlungsregime beruhen (1-4, 8-13, 17).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022) 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 (Stand: 2. Quartal 2022) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (14, 15).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und 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).

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: Juni 2022.
2. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer*. 2015;121(18):3290-7.
3. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):690-701.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand:

- Juni. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.07.2021]
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 09.06.2022]
 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. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RLXII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
 8. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Oxaliplatin STADA® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
 9. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Oxaliplatin medoxa® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2019.
 10. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
 11. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung. Stand: November 2021.
 12. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Ribofolin® (Folinsäure). Stand: Mai 2017.
 13. Thrive Pharma Ltd. Fachinformation Folinsäure Eurofolic 10 mg/ml, Injektionslösung. Stand: August 2021.
 14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
 15. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 21.02.2022]
 16. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.
 17. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Capecitabin Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. Stand: April 2021.

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

Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)²

Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:

- zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.³
- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

² Dies ist die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), auf das sich dieses Dossier bezieht und dessen Wortlaut im Rahmen einer formalen Aktualisierung angepasst wurde. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:

„KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“

Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war ein Kommentar des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen

³ Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653. Demzufolge ist diese Population nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Nicht-kolorektale Karzinome

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik des MSI-H/dMMR-Tumorstatus

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA[®] aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass 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 behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

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

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

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

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 Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit moderater oder 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; 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.

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 (2).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Risikomanagementplan (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 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 zu ermöglichen (irARs).

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:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass
- Schwerpunkthalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:
- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), 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 den Patientenpass immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass 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 3-41: 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

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>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-Expressionsmodells, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <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
<p>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</p>	4Q 2023
<p>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.</p>	1Q 2025
<p>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 abschließende Analyse des DMFS und die 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</p>	2Q 2023 4Q 2028

Beschreibung	Fällig am
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: immunohistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; 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 3-42 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-42: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <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	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom Quelle: (3)		

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.

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-164

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten

ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-158

Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden bis zu 24 Monate (bis zu 35 Zyklen) behandelt. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

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 3-43 beschrieben.

Tabelle 3-43: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA[®]

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	<p>Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis</p> <p>Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose</p> <p>Hyperthyreose Grad ≥ 3</p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*</p> <p>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.</p>

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad \geq 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten \geq 50 %igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen

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

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-43 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen den Patientenpass 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.

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, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis

unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine 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, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

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.

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.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab

unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen 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 Schwindel und Ermüdung/Fatigue berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige

Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten 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 Riskikomanagement-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: Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA[®]. Stand: Mai 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Risikomanagementplan (RMP) Pembrolizumab, Stand: v37.0. 2022.

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 3-44 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 3-44 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 3-44: 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)
1	Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR	<u>MSI-H/dMMR-Test-</u> Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI-H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5) Seite 2, Abschnitt 4.2	Ja
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand Juni 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-44, 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 3-44 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: Juni 2022.