

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	17
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 091	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
APaT	All-Participants-as-Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Kolorektalkarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
FAS	Full-Analysis-Set
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation)
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Nicht anwendbar
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death – Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.
--

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01FF02
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I84703, I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I134616, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I134037, I111154, I111155, I30009, I30012, I134617, I105745, I30013, I116363, I134038, I30015, I30014, I134618, I105746, I30019, I25479, I134039, I30021, I30020, I134619, I30022, I134040, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I131367, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I16702, I111139, I22630, I127385, I17810, I74408, I24288, I17813, I30024, I16100, I116421, I129370, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907, I116391, I104855, I116422, I16101
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	12.10.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	22.06.2022
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.06.2022
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	25.03.2024
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^c	27.01.2017

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^d	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i> KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <i>Nicht-kolorektale Karzinome</i> 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.^f	22.06.2022
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.05.2022
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen 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, angezeigt.	15.11.2021
Zervixkarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.	23.08.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023
Biliäres Karzinom (biliary tract carcinoma, BTC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023
Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“ b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) c: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“ d: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“ e: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. 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 die Aufforderung des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
(MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs 5-FU: 5 Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch am 25. Mai 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-052) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen für das vorliegende Dossier wie folgt definiert:

- Beobachtendes Abwarten

Dies erläutert der G-BA wie folgt:

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten und sich aus diesem Grund auch die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven beschränken, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zVT bestimmt.

In einer früheren Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2021-B-346; erfolgt am 09. Dezember 2021), in welcher der G-BA bereits „Beobachtendes Abwarten“ als zVT bestimmt hatte, wurde zudem vermerkt, dass hinsichtlich der Operationalisierung der zVT in dieser Teilpopulation aus Sicht des G-BA die Anwendung eines Placebos in der Kontrollgruppe einer Studie im Rahmen eines „beobachtenden Abwartens“ zum Zwecke der Verblindung prinzipiell geeignet sei.

MSD stimmt diesen Ausführungen zu und stellt den Zusatznutzen von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als die Gabe von Placebo, dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 091 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 091 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, dreifach-verblindete Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium IB ($T2a \geq 4$ cm), II oder IIIA (nach Union for International Cancer Control [UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC] Klassifikation 7). Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielt.

Die Studie KEYNOTE 091 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 24. Januar 2023 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, zusammengefasst. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 091

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo ^b			Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
Mortalität								
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	N ^c	Patient:in- nen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
Gesamtüberleben	506	113 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	504	138 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064
Morbidität								
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	N ^c	Patient:in- nen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
Krankheitsfreies Überleben	506	225 (44,5)	53,8 [46,2; 70,4]	504	262 (52,0)	40,5 [32,9; 47,4]	0,76 [0,64; 0,91]	0,003
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	506	125 (24,7)	Nicht erreicht [77,4; -]	504	180 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,49; 0,77]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	506	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	504	50 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,45; 1,06]	0,091
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	MWD ^j [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	1,21 [-0,69; 3,12]	- -
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	0,68 [-0,25; 1,60]	- -
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [-1,93; 2,10]	- -
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	1,05 [-1,11; 3,21]	- -
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	-0,29 [-2,48; 1,90]	- -
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00]	0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	0,98 [-0,76; 2,72]	- -
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [-0,25; 2,75]	- -

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo ^b			Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	MWD ^j [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	0,75 [-0,89; 2,39]	-
Husten	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	0,16 [-1,79; 2,11]	-
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [-0,29; 0,47]	-
Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	0,76 [-0,38; 1,90]	-
Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [-0,80; 1,22]	-
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [-1,56; 3,25]	-
Alopezie	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	0,65 [-0,74; 2,05]	-
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	-0,21 [-1,85; 1,42]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]	-
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]	-
EQ-5D								
VAS	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	MWD ^j [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]	-
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]	-
Emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]	-
Kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]	-
Soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01]	-0,10 [-0,20; -0,00]

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo ^b		Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
	N ^l	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^o	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^m	p-Wert ⁿ
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62]	0,003
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29]	< 0,001
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023						
b: zVT: Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als die Gabe von Placebo						
c: Anzahl der Patient:innen: ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie						
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode						
e: Mediane Ereigniszeit in Monaten						
f: Für die Wirksamkeitseindpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen)						
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)						
h: Anzahl der Patienten in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie mit verfügbaren Daten						
i: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen						
j: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet						
k: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt						
l: Anzahl der Patient:innen: APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie						
m: 2 x 2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2 x 2 Kontingenztabelle, um den Faktor + 0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet						
n: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet						
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n. a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Pembrolizumab in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (22,3 % vs. 27,4 %). Jedoch liegt kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,79 [0,62; 1,01]; $p = 0,064$) zwischen den Studienarmen vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug zu Monat 12 im Interventionsarm 95,6 % und im Kontrollarm 95,0 % sowie zu Monat 24 im Interventionsarm 89,5 % und im Kontrollarm 87,6 %. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pembrolizumab für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 53,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhielten, bei 40,5 Monaten.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 44,5 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 52,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Im Interventionsarm traten bei 14,6 % der Patient:innen Fernmetastasen auf, im Kontrollarm war dies bei 19,0 % der Patient:innen der Fall. Lokoregionäre Rezidive traten bei 10,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 14,3 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Bei 6,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und 7,9 % der Patient:innen im Kontrollarm lagen sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen vor. Bei den übrigen Ereignissen handelt es sich in erster Linie um Todesfälle und neue Malignitäten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,77]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,45; 1,06]; $p = 0,091$) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) noch in den Symptomskalen des EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) oder in der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den patientenrelevanten Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 1,68 [1,30; 2,17]; $p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,62]; $p = 0,003$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,57 [2,41; 5,29]; $p < 0,001$), sämtlich zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 091 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

In diesem Anwendungsgebiet, in dem es bislang an effektiven Therapiemöglichkeiten fehlt, kann durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie operationalisiert als die Gabe von Placebo) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten von Rezidiven und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten zudem signifikant weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der zVT. Somit ist es als positiv zu bewerten, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht verschlechtern.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Die Ereignisse

in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich deutlich in der Vermeidung von Rezidiven sowie einer Folgetherapie zeigt, stehen höhere Raten bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese haben allerdings keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und entsprechen dem bereits bekannten und konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab.

In Anbetracht der Verhinderung schwerwiegender Folgen von Tumorrezidiven sowie der Verhinderung von physischen und psychischen Belastungen durch Folgetherapien einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte ein therapierelevanter Nutzen und Zusatznutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet, bei gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität, gezeigt werden. Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium daher erstmalig ein Therapieansatz in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen in den Tumorstadien IB-III A (gemäß UICC-Klassifikation 7). Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des NSCLC, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die vollständige operative Entfernung des Tumors hat bei Patient:innen innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets einen kurativen Anspruch mit dem Ziel einer dauerhaften Tumorfreiheit und einer daraus resultierenden Verlängerung der Überlebenszeit. Die individuelle Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig.

Trotz der kurativen Absicht bleibt gerade in den durch das vorliegende Anwendungsgebiet umfassten NSCLC-Stadien der Anteil an Patient:innen hoch, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden. Die Rationale für einen Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung von Patient:innen nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie ist, dass die adjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren im Anschluss helfen kann, Mikrometastasen zu eliminieren und Rezidive zu vermeiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium nun ein Therapieansatz sowohl in der perioperativen als auch in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	1.134-1.495
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	1.134-1.495
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	98.596,06 € ^b -99.535,66 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten

besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

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.

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

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 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.