

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 024	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Zusatznutzen von Pembrolizumab bei patientenrelevanten Endpunkten	22
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APaT	All Patients as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Stefan Schulz
Position:	Director Market Access Onkologie & Immunologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 4561-1750
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	stefan.schulz@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Limited
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich daher grundlegend vom Wirkmechanismus anderer in Deutschland zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC zugelassener Arzneimittel.

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ werden folgende Hauptgruppen unterschieden:

- Hauptgruppe I – Chemotherapien: Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hauptgruppe II – Proteinkinase-Inhibitoren: Afatinib, Crizotinib, Erlotinib, Gefitinib, Necitumumab, Osimertinib
- Hauptgruppe III – Antikörper: Bevacizumab

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 1-5 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 1-5: 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 Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. ^b	27.01.2017 ^b	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung auf nicht vorbehandelte Patienten. Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA[®] bei vorbehandelten Patienten ist Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA [®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden 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. ^a	29.07.2016
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut wie folgt angepasst: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS\geq1 %) 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.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen.	<p>Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2:</p> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>ODER</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)^d</p> <p>ODER</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel^e</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet „MK-3475 ist angezeigt zur Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms“ (Schreiben vom 19. Dezember 2014) für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine Monotherapie mit Gefitinib oder Erlotinib als zVT vergeben. Im Zuge der EMA-Einreichung kam es zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes, wodurch KEYTRUDA[®] bei Patienten mit EGFR-positiven Tumormutationen nicht mehr angezeigt ist. Diese Patienten sind demzufolge nicht länger im Anwendungsgebiet und der Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten, daher werden Gefitinib und Erlotinib als zVT im vorliegenden Dossier nicht weiter adressiert. Mit dem Schreiben vom 25. Januar 2017 berücksichtigt der G-BA diese Änderung des Anwendungsgebiets und sieht Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nicht länger als Teil des Anwendungsgebietes an.</p> <p>c: Alternativ zu den platinbasierten Kombinationschemotherapien hat der G-BA eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin für Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 als zVT vergeben.</p> <p>d: Gemäß AM-RL können Patienten eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten, wenn z. B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Beeinträchtigungen des Gehörs oder Anfälligkeit für Übelkeit und Erbrechen vorliegt.</p> <p>e: Diese zVT kam mit dem Schreiben des G-BA vom 25. Januar 2017 neu hinzu.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab hat am 12. Februar 2014 stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-125). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 09. April 2014 festgehalten. Mit einem Schreiben vom 19. Dezember 2014 kam es von Seiten des G-BA zu einer Anpassung der zVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. In diesem Schreiben bestimmte der G-BA für Pembrolizumab (MK-3475) für die Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, die in Tabelle 1-7 aufgeführten zVT.

Im Zuge der EMA-Einreichung kam es zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „MK-3475 ist angezeigt zur Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms“ zu „KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.“ Der G-BA passte daraufhin die zVT mit einem Schreiben vom 25. Januar 2017 erneut an (siehe Tabelle 1-7).

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab wird gegenüber dem Therapiestandard (Standard of Care [SOC]) aus platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024. Die Studie KEYNOTE 024 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) und stellt damit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT dar. Es ist die zulassungsbegründende Studie, die randomisiert, kontrolliert und methodisch hochwertig durchgeführt wurde. Bei Fortschreiten der Krebserkrankung war ein Therapiewechsel aus dem Kontrollarm zu Pembrolizumab möglich. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	154	44 (28,6)	Not reached [-; -]	151	64 (42,4)	Not reached [9,4; -]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	151	72 (47,7)	5,1 [1,4; 9,6]	148	84 (56,8)	2,4 [1,4; 3,5]	0,71 [0,51; 0,97]	0,033
Übelkeit und Erbrechen	151	37 (24,5)	15,9 [15,9; -]	148	62 (41,9)	5,6 [3,7; 7,2]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,001
Schmerzen	151	68 (45,0)	7,6 [4,5; 10,7]	148	72 (48,6)	5,4 [3,7; 6,2]	0,72 [0,51; 1,01]	0,060
Dyspnoe	151	40 (26,5)	Not reached [9,9; -]	148	52 (35,1)	10,7 [4,6; -]	0,63 [0,42; 0,96]	0,031
Schlaflosigkeit	151	50 (33,1)	Not reached [8,3; -]	148	57 (38,5)	7,1 [4,2; -]	0,70 [0,48; 1,03]	0,072
Appetitverlust	151	41 (27,2)	Not reached [-; -]	148	58 (39,2)	6,5 [4,2; 10,7]	0,56 [0,37; 0,83]	0,005
Verstopfung	151	44 (29,1)	Not reached [8,3; -]	148	66 (44,6)	5,4 [3,5; 6,2]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Diarrhö	151	32 (21,2)	Not reached [12,5; -]	148	41 (27,7)	11,1 [7,1; -]	0,63 [0,40; 1,01]	0,054

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Finanzielle Schwierigkeiten	151	33 (21,9)	Not reached [-; -]	148	42 (28,4)	Not reached [8,0; -]	0,59 [0,37; 0,94]	0,026
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	151	65 (43,0)	8,3 [2,4; -]	148	66 (44,6)	4,0 [2,4; 5,6]	0,88 [0,62; 1,24]	0,457
Schmerzen (Brust)	151	28 (18,5)	Not reached [-; -]	148	37 (25,0)	Not reached [7,7; -]	0,62 [0,38; 1,02]	0,059
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	47 (31,1)	11,8 [9,9; -]	148	36 (24,3)	9,1 [7,8; -]	1,11 [0,71; 1,72]	0,658
Schmerzen (andere)	151	68 (45,0)	7,6 [5,1; 10,7]	148	62 (41,9)	6,4 [3,5; 8,3]	0,90 [0,63; 1,28]	0,556
Husten	151	45 (29,8)	Not reached [9,7; -]	148	50 (33,8)	8,2 [6,2; 14,1]	0,75 [0,50; 1,14]	0,178
Hämoptoe	151	11 (7,3)	Not reached [-; -]	148	15 (10,1)	Not reached [-; -]	0,59 [0,27; 1,29]	0,189
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomsubskalen								
Mundschmerzen	151	24 (15,9)	Not reached [-; -]	148	46 (31,1)	7,4 [5,8; -]	0,33 [0,20; 0,54]	<0,001
Dysphagie	151	23 (15,2)	Not reached [-; -]	148	39 (26,4)	12,2 [9,1; -]	0,44 [0,26; 0,74]	0,002
Periphere Neuropathie	151	44 (29,1)	13,8 [8,3; -]	148	63 (42,6)	4,9 [3,7; 7,4]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Alopezie	151	14 (9,3)	Not reached [-; -]	148	73 (49,3)	3,5 [1,9; 4,6]	0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	151	57 (37,7)	11,8 [5,8; -]	148	69 (46,6)	3,7 [2,2; 5,6]	0,65 [0,45; 0,93]	0,017
Körperliche Funktion	151	62 (41,1)	9,0 [7,2; -]	148	77 (52,0)	3,5 [1,7; 4,4]	0,57 [0,41; 0,81]	0,001
Rollenfunktion	151	59 (39,1)	9,0 [5,6; -]	148	73 (49,3)	4,1 [2,4; 6,1]	0,62 [0,44; 0,88]	0,007
Emotionale Funktion	151	39 (25,8)	Not reached [11,8; -]	148	44 (29,7)	12,1 [7,1; -]	0,71 [0,45; 1,10]	0,120
Kognitive Funktion	151	60 (39,7)	8,3 [5,5; -]	148	57 (38,5)	5,5 [3,5; -]	0,85 [0,59; 1,23]	0,391
Soziale Funktion	151	51 (33,8)	Not reached [7,6; -]	148	75 (50,7)	2,6 [1,4; 4,2]	0,49 [0,34; 0,70]	<0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	151	57 (37,7)	Not reached [5,1; -]	148	74 (50,0)	3,9 [2,2; 5,6]	0,62 [0,44; 0,89]	0,008
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	151	66 (43,7)	6,7 [2,4; -]	148	79 (53,4)	3,0 [1,4; 4,0]	0,69 [0,49; 0,96]	0,030
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	154	148 (96,1)	1,1 [0,7; 1,7]	150	145 (96,7)	0,6 [0,4; 0,9]	0,76 [0,60; 0,97]	0,025
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	154	68 (44,2)	54,1 [27,1; -]	150	66 (44,0)	65,4 [23,1; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^j	154	82 (53,2)	27,1 [18,1; 44,4]	150	109 (72,7)	5,9 [4,4; 9,0]	0,49 [0,36; 0,66]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	154	14 (9,1)	Not reached [-; -]	150	21 (14,0)	Not reached [-; -]	0,60 [0,31; 1,19]	0,144

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	28 (18,2)	Not reached [-; -]	150	100 (66,7)	6,4 [6,0; 10,3]	0,17 [0,11; 0,26]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	80 (51,9)	22,1 [13,3; 46,4]	150	107 (71,3)	3,1 [1,1; 5,3]	0,45 [0,34; 0,61]	<0,001
Untersuchungen	154	62 (40,3)	54,1 [22,1; -]	150	72 (48,0)	24,0 [11,7; -]	0,70 [0,50; 0,99]	0,045
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	61 (39,6)	Not reached [26,0; -]	150	82 (54,7)	9,3 [6,0; 34,3]	0,56 [0,40; 0,78]	<0,001
Erkrankungen des Nervensystems	154	42 (27,3)	Not reached [54,1; -]	150	57 (38,0)	Not reached [30,7; -]	0,64 [0,43; 0,96]	0,030
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	70 (45,5)	36,1 [17,9; 51,9]	150	32 (21,3)	Not reached [-; -]	2,42 [1,59; 3,69]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	0,15 [0,03; 0,69]	0,015
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	2,05 [1,03; 4,09]	0,042
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	56 (37,3)	Not reached [19,4; -]	0,09 [0,04; 0,21]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	154	45 (29,2)	Not reached [51,4; -]	150	7 (4,7)	Not reached [-; -]	6,91 [3,10; 15,38]	<0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	154	17 (11,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	18,59 [2,47; 139,80]	0,005
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	15,41 [2,04; 116,70]	0,008
<p>a: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie wurde patientenindividuell im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 024 zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>b: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 9,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,3 Monate im SOC-Arm.</p> <p>g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 10,0 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,7 Monate im SOC-Arm.</p> <p>j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p>								
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>								

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,010).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Krankheitssymptomatik**

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Soziale Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,69; 95 %-KI: [0,49; 0,96]; p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Unerwünschte Ereignisse***

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,76; 95 %-KI: [0,60; 0,97]; p=0,025
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; p<0,001

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,17; 95 %-KI: [0,11; 0,26]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,15; 95 %-KI: [0,03; 0,69], p=0,015
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], p<0,001
- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], p=0,045
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], p<0,001
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], p=0,030

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], p<0,001) und den Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], p=0,042) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den AEOSI zeigt sich in allen Kategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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)

Der Zusatznutzen einer Monotherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren (TPS \geq 50 %) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen (siehe Tabelle 1-10), begründet sich auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,010). Eine Verringerung des Sterberisikos um 40 %, trotz der Patienten mit Therapiewechsel aus dem SOC-Arm, verdeutlicht die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) verlängert werden und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001

Bei den behandlungsbedingten Symptomen des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patienten zeigt sich unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Sozialen Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Unerwünschte Ereignisse*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)*

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; p<0,001).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], p<0,001), Untersuchungen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], p=0,045), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], p<0,001) und Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC). Dem steht in den Systemorganklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], p<0,001) sowie bei den Spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], p=0,042) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich in der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], p<0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC). Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten dieser Nebenwirkungen wieder ab.

Das Verzerrungspotenzial ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu SOC (53,2 % im Pembrolizumab-Arm, 72,7 % im SOC-Arm), die durch die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

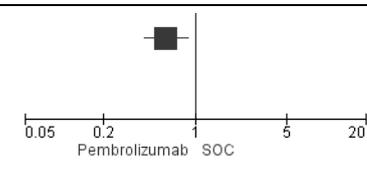
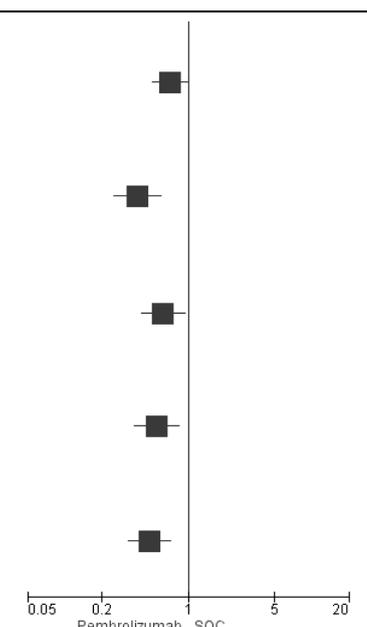
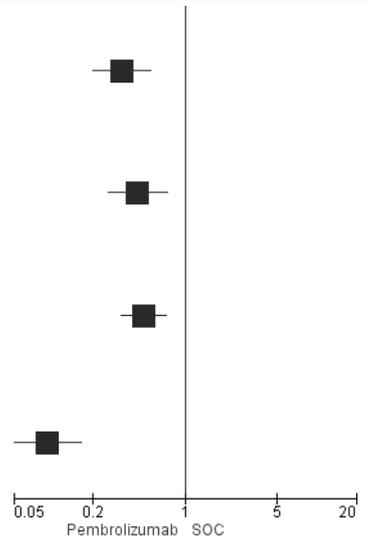
Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Gesamtfazit

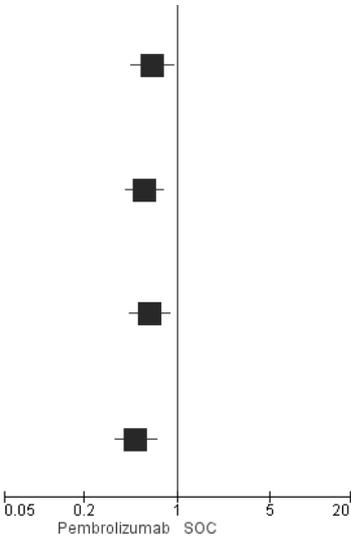
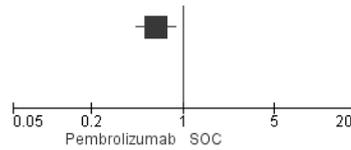
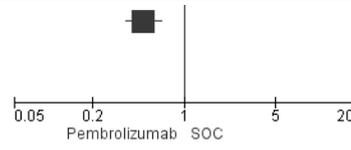
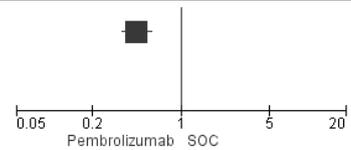
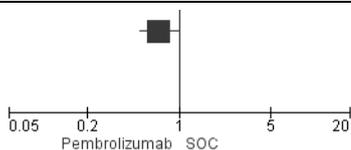
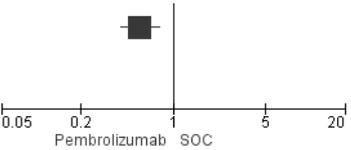
Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

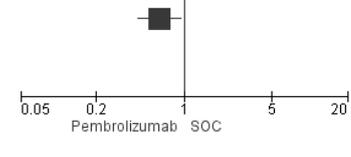
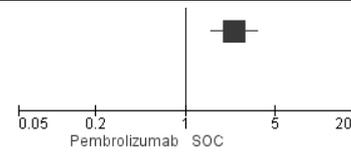
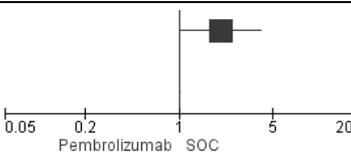
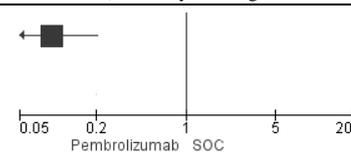
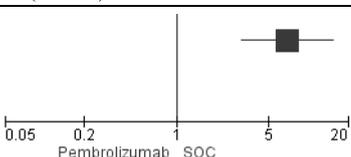
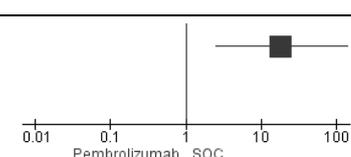
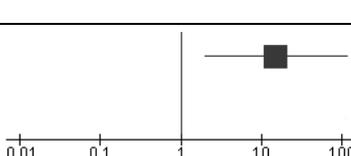
Tabelle 1-10: Zusatznutzen von Pembrolizumab bei patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	HR 0,60 [0,41; 0,89] p=0,010 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 69,9 % vs. 54,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Erschöpfung: HR 0,71 [0,51; 0,97] p=0,033 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: HR 0,39 [0,25; 0,59] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: HR 0,63 [0,42; 0,96] p=0,031 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: HR 0,56 [0,37; 0,83] p=0,005 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: HR 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001	Geringer – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EORTC QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: HR 0,33 [0,20; 0,54] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dysphagie: HR 0,44 [0,26; 0,74] p=0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Periphere Neuropathie: HR 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: HR 0,09 [0,05; 0,17] p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatz- nutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR 0,65 [0,45; 0,93] p=0,017 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: HR 0,57 [0,41; 0,81] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: HR 0,62 [0,44; 0,88] p=0,007 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: HR 0,49 [0,34; 0,70] p<0,001	Beträchtlicher – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: HR 0,62 [0,44; 0,89] p=0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Behandlungsdauer: 7,0 Monate vs. 6,4 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad 3-5)	HR 0,49 [0,36; 0,66] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 53,2 % vs. 72,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	HR 0,45 [0,34; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 51,9 % vs. 71,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	HR 0,70 [0,50; 0,99] p=0,045 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,3 % vs. 48,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	HR 0,56 [0,40; 0,78] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,6 % vs. 54,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erkrankungen des Nervensystems	HR 0,64 [0,43; 0,96] p=0,030 Anteil der Patienten mit Ereignis: 27,3 % vs. 38,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR 2,42 [1,59; 3,69] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 45,5 % vs. 21,3 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR 2,05 [1,03; 4,09] p=0,042 Anteil der Patienten mit Ereignis: 25 % vs. 12,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR 0,09 [0,04; 0,21] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 4,5 % vs. 37,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	HR 6,91 [3,10; 15,38] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 29,2 % vs. 4,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	HR 18,59 [2,47; 139,80] p=0,005 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,0 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	HR 15,41 [2,04; 116,70] p=0,008 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,7 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 wurde patientenindividuell im Kontrollarm (Standard of Care [SOC]) zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>				

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 in der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab umfasst nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich im Stadium IV ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab als Monotherapie nur bei Patienten mit metastasierendem NSCLC eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore (TPS \geq 50 %) sowie keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Des Weiteren besteht keine Einschränkung bezüglich der Histologie, das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst sowohl NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie als auch Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie.

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 Prognose bei NSCLC-Patienten im Stadium IV ist sehr ungünstig. Bei diesen Patienten hat der derzeitige Standard, eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion tumorbedingter Symptome. In den letzten Jahren hat die Differenzierung nach histologischen und genetischen Markern an Bedeutung gewonnen, so dass die Auswahl der Substanz, die für die Therapie eingesetzt werden können, durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie die vorliegenden molekularpathologischen Alterationen (EGFR-Mutationsstatus, ALK-Mutationsstatus) bestimmt wird. Trotz der Erfolge, die durch die derzeit verfügbaren Therapien erreicht werden konnten, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für das metastasierende NSCLC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidity) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sowie ein spezifischer Einsatz durch Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker.

Mit **Pembrolizumab** steht eine neue Therapie zur Verfügung, mit der alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Erstlinie bei erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IV erfüllt werden können. Die hier dargestellten Daten (siehe Abschnitt 1.5) belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie eine wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption im Vergleich zum Therapiestandard darstellt. Aus den vorgelegten Analysen der Zulassungsstudie KEYNOTE 024 zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen	4.840–7.982
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
ALK: Anaplastic Lymphom Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen.	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Erheblicher Zusatznutzen	4.840–7.982
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.	133.906,78 €– 135.796,16 €	648.108.815,20 €– 1.083.924.949,12 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
648.108.815,20 €– 1.083.924.949,12 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.	133.906,78€– 135.796,16 €	648.108.815,20 €– 1.083.924.949,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, TPS: Tumor Proportion Score			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
648.108.815,20 €– 1.083.924.949,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen	Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	30.221,33 €– 30.353,80 €	146.271.213,00 €– 242.284.011,65 €
		Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])		19.305,63 €– 20.126,09 €	93.439.225,00 €– 160.646.430,43 €
		Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL [®])		31.842,45 €– 31.974,92 €	154.117.433,80 €– 255.223.791,49 €
		Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Pemetrexed (ALIMTA [®])		78.347,43 €– 78.479,90 €	379.201.537,00 €– 626.426.541,85 €
		Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Vinorelbin (VINOELBIN AXIOS [®])		10.064,17 €– 15.865,21 €	48.710.582,80 €– 126.636.086,27 €
		Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD [®])		34.252,96 €	165.784.326,40 €– 273.407.126,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen	Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	23.337,26 €	112.952.338,40 €– 186.278.009,32 €
		Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL [®])		35.588,31 €– 37.627,97 €	172.247.420,40 €– 300.346.456,54 €
		Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Pemetrexed (ALIMTA [®])		82.379,06 €	398.714.650,40 €– 657.549.656,92 €
		Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS [®])		17.847,62 €– 19.076,38 €	86.382.480,80 €– 152.267.665,16 €
		Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & nab-Paclitaxel (ABRAXANE [®])		53.071,62 €	256.866.640,80 €– 423.617.670,84 €
		Gemcitabin (GEMCITABIN [®])		12.820,86 €	7.384.815,36 €– 12.179.817,00 €
		Vinorelbin (VINOURELBIN [®])		12.000,56 €– 13.879,84 €	6.912.322,56 €– 13.185.848,00 €
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, TPS: Tumor Proportion Score					

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.

KEYTRUDA[®] sollte alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] beträgt:

- 200 mg bei nicht mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC.
- 2 mg/kg Körpergewicht bei mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC oder bei Melanom.

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden. Bei nicht vorbehandelten Patienten müssen die Tumore eine PD-L1 Expression mit einem TPS-Wert $\geq 50\%$ aufweisen. Die Tumoren dieser Patienten müssen ebenfalls vor der Behandlung auf EGFR oder ALK Tumormutationen untersucht werden und müssen in dieser Hinsicht einen negativen Befund ergeben.

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

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen 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 nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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 abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

die mit der Anwendung von KEYTRUDA[®] zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.