

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

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	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC QLQ-C30	Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KI	Konfidenzintervall
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität)
Nab	Nanoparticle bound

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Terms
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Kontaktperson: Christina van Heys Head Market Access Oncology Telefon: 01522 4143754 E-Mail: christina.van.heys1@msd.de
Anschrift:	Levelingstraße 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

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 1-3 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	ICD-10 C16
Alpha-ID	I109991, I24912, I103100, I104486, I106113, I84965, I108149, I84964, I84963, I110539, I111148, I16785, I16784, I16782, I16783, I24911, I29937, I103099, I29940, I29939, I29938, I29941, I106114, I29943, I110810, I29942, I29944, I106115, I84735, I29946, I111149, I29945, I111559, I84736, I84692, I25400, I25403, I25402, I25401, I29947, I29949, I29948, I29950, I29951, I107039, I107038, I112789, I106116, I30824, I67680, I74250, I127373 C16.9 313920 , I124899 C16.9 26106 , I120339 C16.9 26106 , I17995, I120341 C16.9 26106 , I120340 C16.9 26106 , I67746, I31542, I64257 C16.9 36273 , I17997, I120337 C16.9 36273 , I19004, I17993, I17994, I120338 C16.9 36273 , I17998, I19027, I18000, I17999, I127374 C16.9 423786 , I74767
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, 10. Revision, German Modification; 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 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 \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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 (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
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
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 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 \geq 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
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) \geq 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
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
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)	
<p><i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i></p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <p><i>Nicht-kolorektale Karzinome</i></p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.^f</p>	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	23.11.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer</i>, 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] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (<i>endometrial carcinoma</i>, 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 \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction</i>, 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 \geq 1) angezeigt.	23.08.2023
Biliäres Karzinom	
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
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>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.“</p> <p>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).</p> <p>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</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>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.“</p> <p>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.“</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.“ <p>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 (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.</p> <p>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.</p> <p>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 Arzneimittelbehörde; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; 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.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Cisplatin • 5-Fluoruracil (5-FU) und Cisplatin • 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Folinsäure (PLF) • 5-FU und Oxaliplatin • 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure (als FLO- oder FOLFOX Regime) • Capecitabin und Cisplatin (XP) • Capecitabin und Oxaliplatin • Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX) • Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) • Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (ECF) • Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU • Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (DCF) • Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure (FLOT Regime) • Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>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 Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 23. Februar 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2022-B-326) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab 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 angezeigt“ statt.

Für die Einreichung zur Zulassung wurde das Anwendungsgebiet auf Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-positive Tumore eingeschränkt. Das Anwendungsgebiet wurde wie folgt zugelassen: „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 \geq 1) angezeigt“.

Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD genannt) hat die Präzisierung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung. Das vorliegende, zugelassene Anwendungsgebiet wird vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst und es gibt keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression.

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Dabei werden die in Tabelle 1-6 genannten Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren vom G-BA erachtet.

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Capecitabin sowie Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin als zVT, und folgt damit der Entscheidung des G-BA.

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)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den drei randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und deren meta-analytischer Zusammenfassung. Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und haben somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse der drei RCT lässt sich somit ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Bei der Studie KEYNOTE 859 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin (FP) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit FP oder CAPOX bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Oesophageal Junction, GEJ). Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (FP vs. CAPOX) und PD-L1-Expressionsstatus (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) in die zwei Studienarme.

Auch bei der Studie KEYNOTE 590 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zur Erstlinienbehandlung bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des GEJ untersucht wurde. Gemäß Zulassungserweiterung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des GEJ mit einer Tumor-PD-L1-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Expression von $\text{CPS} \geq 1$ relevant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in die zwei Studienarme.

Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine randomisierte, teilverblindete (der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der hier relevante Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind), Biomarker-selektierte Phase-III-Studie, mit Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2–negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Für diese Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) relevant. Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Region (USA und EU vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten) und Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) in die zwei Studienarme.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Mortalität								
Gesamtüberleben	910	755 (83,0)	12,8 [11,7; 13,8]	910	821 (90,2)	11,2 [10,5; 11,9]	0,77 [0,70; 0,85]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	910	810 (89,0)	8,1 [7,6; 8,8]	910	877 (96,4)	7,1 [6,7; 7,4]	0,72 [0,65; 0,79]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	838	577 (68,9)	1,7 [1,5; 2,1]	860	595 (69,2)	1,9 [1,4; 2,1]	0,95 [0,85; 1,06]	0,371
Übelkeit und Erbrechen	838	496 (59,2)	2,5 [2,1; 2,8]	860	513 (59,7)	2,3 [2,1; 2,8]	0,95 [0,84; 1,08]	0,451
Schmerzen	838	470 (56,1)	5,3 [4,2; 6,0]	860	484 (56,3)	4,2 [3,5; 4,9]	0,90 [0,79; 1,02]	0,092
Dyspnoe	838	374 (44,6)	8,9 [6,8; 11,7]	860	384 (44,7)	7,2 [5,8; 8,5]	0,93 [0,81; 1,08]	0,357
Schlaflosigkeit	838	379 (45,2)	8,4 [6,8; 10,7]	860	406 (47,2)	6,0 [5,5; 7,4]	0,86 [0,74; 0,99]	0,033
Appetitverlust	838	436 (52,0)	5,5 [4,2; 6,9]	860	437 (50,8)	4,8 [4,1; 5,8]	0,95 [0,83; 1,08]	0,412
Verstopfung	838	376 (44,9)	8,3 [6,9; 11,2]	860	414 (48,1)	6,4 [5,1; 7,4]	0,83 [0,72; 0,95]	0,008
Diarrhoe	838	405 (48,3)	5,8 [4,9; 8,3]	860	396 (46,0)	5,7 [4,5; 8,5]	1,00 [0,87; 1,15]	0,966
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-STO22 ^f Symptomskalen								
Dysphagie	774	391 (50,5)	6,9 [5,8; 8,0]	779	396 (50,8)	5,9 [4,4; 7,1]	0,87 [0,76; 1,01]	0,060
Schmerzen	774	284 (36,7)	14,1 [11,1; 24,9]	779	307 (39,4)	9,9 [8,3; 13,1]	0,80 [0,68; 0,94]	0,008
Reflux	774	407 (52,6)	5,7 [4,2; 7,4]	779	406 (52,1)	4,2 [3,0; 5,8]	0,91 [0,80; 1,05]	0,206
Einschränkungen beim Essen	774	339 (43,8)	8,5 [7,2; 11,8]	779	332 (42,6)	8,8 [6,8; 11,1]	0,92 [0,79; 1,07]	0,292
Angst	774	377 (48,7)	6,9 [4,7; 8,4]	779	404 (51,9)	4,2 [3,0; 6,0]	0,86 [0,75; 0,99]	0,034
Mundtrockenheit	774	426 (55,0)	3,2 [2,8; 4,3]	779	403 (51,7)	4,2 [2,9; 5,5]	1,05 [0,91; 1,20]	0,520
Geschmacksstörungen	774	467 (60,3)	2,6 [2,3; 3,0]	779	462 (59,3)	2,8 [2,2; 3,0]	0,97 [0,85; 1,10]	0,659
Körperbild	774	365 (47,2)	7,0 [5,2; 9,5]	779	355 (45,6)	6,6 [5,6; 8,2]	1,00 [0,87; 1,16]	0,974
Haarausfall	75	20 (26,7)	17,7 [4,2; -]	78	31 (39,7)	5,6 [2,5; 11,0]	0,76 [0,42; 1,37]	0,359
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	844	406 (48,1)	7,0 [5,9; 8,3]	862	374 (43,4)	7,6 [6,9; 9,3]	1,10 [0,95; 1,26]	0,206

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	838	471 (56,2)	4,9 [4,2; 5,8]	860	492 (57,2)	4,2 [3,3; 4,9]	0,90 [0,80; 1,03]	0,121
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	838	528 (63,0)	3,9 [2,9; 4,3]	860	519 (60,3)	3,6 [2,9; 4,2]	0,99 [0,87; 1,11]	0,835
Rollenfunktion	838	551 (65,8)	2,3 [2,1; 2,9]	860	544 (63,3)	2,6 [2,1; 2,9]	0,97 [0,86; 1,09]	0,583
Emotionale Funktion	838	378 (45,1)	8,5 [7,4; 11,1]	860	410 (47,7)	6,8 [5,9; 7,6]	0,84 [0,73; 0,96]	0,013
Kognitive Funktion	838	479 (57,2)	4,2 [3,2; 4,9]	860	490 (57,0)	3,3 [2,8; 4,2]	0,93 [0,82; 1,06]	0,285
Soziale Funktion	838	516 (61,6)	2,8 [2,3; 4,2]	860	534 (62,1)	2,8 [2,1; 3,0]	0,93 [0,82; 1,05]	0,214
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	899	441 (49,1)	49,3 [38,6; 65,9]	901	382 (42,4)	63,9 [49,7; 84,4]	1,14 [0,99; 1,31]	0,063
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	899	713 (79,3)	10,3 [9,1; 12,1]	901	658 (73,0)	10,7 [9,3; 12,1]	1,09 [0,98; 1,21]	0,122
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	899	307 (34,1)	Nicht erreicht [100,0; -]	901	232 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [1,08; 1,52]	0,005
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 9. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590); die Meta-Analyse des EORTC QLQ-STO22 basiert auf den Ergebnissen der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Der Fragebogen EORTC QLQ-STO22 wurde in der Studie KEYNOTE 590 nicht erhoben. Die Meta-Analyse basiert daher auf den Ergebnissen der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

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	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall {KI}]: 0,77 [0,70; 0,85]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 28,0 % im Interventionsarm und 18,4 % im Kontrollarm und verdeutlicht damit die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Morbidität***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,65; 0,79]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 8,1 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,1 Monaten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Schlaflosigkeit sowie Verstopfung des EORTC QLQ-C30 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 0,99]; $p = 0,033$; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; $p = 0,008$).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-Gastric Cancer 22 (STO22), lässt sich in der Meta-Analyse in den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomskalen Schmerzen sowie Angst jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Schmerzen: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,68; 0,94]; $p = 0,008$; Angst: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; $p = 0,034$).

Mit wenigen Ausnahmen (Diarrhö, Mundtrockenheit und Körperbild) zeigen sich in den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 numerische Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Krankheitssymptomatik stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Meta-Analyse in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-30 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,73; 0,96]; $p = 0,013$). Das entspricht einer verringerten Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung des emotionalen Wohlbefindens um 16 %. Für die weiteren Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-30 war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der emotionalen Funktion stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,99; 1,31]; $p = 0,063$) sowie Schwere Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,98; 1,21]; $p = 0,122$). Bei den Therapieabbrüchen wegen Unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,08; 1,52]; $p = 0,005$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei 34,1 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, und 25,7 % der Patient:innen die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.

Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) auftraten. Zudem spiegeln sich diese Ergebnisse nicht in einer reduzierten Wirksamkeit wider.

In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) basiert auf den drei randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

In der Krankheitssymptomatik und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab, was besonders in der palliativen Therapiesituation für die Patient:innen bedeutsam ist. Folglich geht die Verlängerung im Gesamtüberleben mit einem verzögerten Einsetzen von Symptomen und einem längeren Erhalt der Lebensqualität einher. Die patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patient:innen klinisch relevant länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie keine Nachteile bei den Schweren und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war zudem mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit 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 von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet) umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinienbehandlung. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf die nicht kurativ behandelbare Erkrankung. Aktuell empfehlen deutsche Leitlinien für HER2-negative Magenkarzinome eine Fluoropyrimidin- und Platin-basierte Doublet-Therapie. Cisplatin und Oxaliplatin werden als vergleichbar wirksam erachtet, jedoch mit Unterschieden in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil.

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)

Magenkarzinome und gastroösophageale Übergangskarzinome gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen und über 40 % der Patient:innen mit einem Magenkarzinom versterben bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die Prognose bei gastroösophagealen Übergangskarzinomen wird als noch schlechter angesehen.

In der Rangliste der Krebserkrankungen nimmt das Magenkarzinom in Deutschland bei Frauen den neunten und bei Männern den zehnten Platz ein. Adenokarzinome stellen dabei die häufigste histologische Form des Magenkarzinoms dar.

Das Magenkarzinom zählt zu den Krebserkrankungen mit schlechten Überlebensaussichten. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt wird. In etwa 40 % der Fälle ist die Erkrankung bereits metastasiert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Stadium IV), eine Heilung in diesem Stadium ist nicht mehr möglich. Die 5 Jahres-Überlebensrate liegt hier nur bei ca. 5 %.

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfolgte bisher standardmäßig mit palliativer Fluoropyrimidin- und Platinbasierter systemischer Erstlinientherapie. Durch die Einführung der Checkpoint Inhibitoren hat sich die Therapiesituation weiterentwickelt. Zentrale Ziele sind dabei eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, Verzögerung des Krankheitsprogresses und des Auftretens weiterer Symptome sowie die Aufrechterhaltung einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Durch die Zulassung auf Basis der Studie KEYNOTE 859 steht nun eine weitere Therapieoption zur Erstlinienbehandlung eines lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs für Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) zur Verfügung. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie konnte die Überlebensdauer der Patient:innen im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden. Auch in der Krankheitssymptomatik und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab, was besonders in der palliativen Therapiesituation für die Patient:innen bedeutsam ist. Folglich geht die Verlängerung im Gesamtüberleben mit einem verzögerten Einsetzen von Symptomen und einem längeren Erhalt der Lebensqualität einher.

Die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie stellt somit eine weitere wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar und ist geeignet den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zu decken.

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	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 \geq 1)	108-1.580
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	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 \geq 1)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	108-1.580
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

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	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 \geq 1)	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU 110.819,63 €-111.845,53 €
		Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabin 106.891,93 €-107,761,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	16.393,58 € - 16.549,49 €
		Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure		23.343,39 € - 23.499,29 €
		Cisplatin + Capecitabin		5.698,85 € - 5.854,75 €
		Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)		33.162,29 €
		Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)		27.050,14 €
		Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO)		23.064,26 €
		Oxaliplatin + Capecitabin (CAPOX)		12.465,88 €
		Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF)		31.449,28 € - 31.605,19 €
		Docetaxel + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT)		11.872,38 €
		Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU (D-FOX)		35.350,62 €
		Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)		26.768,40 € - 26.840,08 €
Epirubicin + Cisplatin	5.910,00 € - 5.981,68 €			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		+ Capecitabin (ECX)		
		Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil		29.624,72 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)		8.766,32 €
		S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) + Cisplatin		8.215,01 €- 8.268,77 €
		Nivolumab + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)		108.807,92 €
		Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)		102.695,77 €
		Nivolumab + Oxaliplatin + Capecitabin (CAPOX)		87.241,51 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

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®

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.