

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.08.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	29
1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	30
1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	32
1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

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).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Docetaxel.....	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-18: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	31
Tabelle 1-19: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	32
Tabelle 1-20: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
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
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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

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
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 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet, die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und somit die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus anderer in Deutschland zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC zugelassener Arzneimittel der Hauptgruppen I und II, da diesen vollkommen andere Zielstrukturen zugrunde liegen. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels der Hauptgruppe III mit dem Wirkstoff Nivolumab hingegen basiert auf der gleichen Zielstruktur wie Pembrolizumab, dem PD-1-Rezeptor.

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln werden in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G BA folgende Hauptgruppen unterschieden:

- Hauptgruppe I – Chemotherapien: Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin
- Hauptgruppe II – Proteinkinase-Inhibitoren: Afatinib, Ceritinib, Crizotinib, Erlotinib, Gefitinib, Necitumumab, Nintedanib, Osimertinib und Ramucirumab
- Hauptgruppe III – Antikörper: Nivolumab

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 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA [®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.	29.07.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase		

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 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

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 1-7 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Docetaxel
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	Best-Supportive-Care (BSC)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR-

oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Die Therapieoptionen für die Zweit- und Folgelinien sind begrenzt. Vergleichbar zum beschriebenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab findet sich in aktuellen Therapieempfehlungen Docetaxel. Daher umfasst das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet zudem zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab hat am 09. Dezember 2015 stattgefunden (Beratungsanforderung 2015-B-146). MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Docetaxel als zVT für Patienten, für die Docetaxel angezeigt ist und BSC für Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist. Für diese Patientengruppe gibt es derzeit keine spezifische Standardtherapie und die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.

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)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie“ wurde eine Studie (KEYNOTE 010) bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, identifiziert. Diese offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II/III-Zulassungsstudie mit dem Evidenzgrad 1b untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab vs. Docetaxel. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 1-8 entnommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m ² KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m ² KOF	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	193 (56,3)	8,5 [7,5;9,8]	0,71 [0,58;0,88]	0,002
Krankheitssymptomatik								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Erschöpfung	331	179 (54,1)	12,1 [6,6;15,9]	293	146 (49,8)	12,0 [7,0;13,1]	0,96 [0,77;1,20]	0,741
Übelkeit und Erbrechen	331	106 (32,0)	42,1 [36,6;-]	293	84 (28,7)	Not reached [25,1;-]	0,96 [0,72;1,28]	0,791
Schmerzen	331	146 (44,1)	19,4 [13,9;27,1]	293	103 (35,2)	24,1 [18,9;32,3]	1,13 [0,87;1,45]	0,355
Dyspnoe	331	117 (35,3)	Not reached [24,1;-]	293	101 (34,5)	24,1 [18,1;30,4]	0,90 [0,69;1,17]	0,418
Schlaflosigkeit	331	111 (33,5)	Not reached [24,1;-]	293	80 (27,3)	30,4 [25,1;-]	1,09 [0,82;1,45]	0,559
Appetitverlust	331	131 (39,6)	27,1 [20,1;-]	293	85 (29,0)	37,7 [27,3;-]	1,22 [0,93;1,60]	0,157
Verstopfung	331	93 (28,1)	Not reached [36,6;-]	293	80 (27,3)	32,3 [24,7;-]	0,85 [0,63;1,15]	0,282
Diarrhö	331	69 (20,8)	56,4 [39,4;-]	293	66 (22,5)	41,3 [28,9;-]	0,74 [0,52;1,03]	0,076
Finanzielle Schwierigkeiten	331	76 (23,0)	Not reached [-;-]	293	60 (20,5)	Not reached [33,4;-]	0,93 [0,66;1,31]	0,684
Not reached: Mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire;								

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010		Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Docetaxel 75 mg/m ² KOF		Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m ² KOF	
Krankheitssymptomatik							
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskala	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe	331	165 (49,8)	12,4 [9,1;22,7]	291	136 (46,7)	12,6 [9,1;21,0]	0,96 [0,77;1,21] 0,733
Schmerzen (Brust)	331	82 (24,8)	Not reached [37,1;-]	291	64 (22,0)	63,4 [35,0;63,4]	0,97 [0,69;1,34] 0,833
Schmerzen (Arm/Schulter)	331	108 (32,6)	36,9 [24,6;-]	291	69 (23,7)	Not reached [32,3;-]	1,29 [0,95;1,75] 0,098
Schmerzen (andere)	331	114 (34,4)	37,1 [26,3;-]	291	90 (30,9)	31,1 [24,1;-]	0,96 [0,72;1,26] 0,751
Husten	331	112 (33,8)	42,3 [27,1;-]	291	89 (30,6)	31,1 [22,9;-]	1,00 [0,76;1,33] 0,975
Hämoptoe	331	41 (12,4)	Not reached [-;-]	291	31 (10,7)	Not reached [40,4;-]	0,99 [0,62;1,59] 0,977
Mundschmerzen	331	74 (22,4)	50,0 [38,0;-]	291	92 (31,6)	52,9 [27,3;63,4]	0,53 [0,39;0,72] <0,001
Dysphagie	331	65 (19,6)	Not reached [50,0;-]	291	52 (17,9)	Not reached [32,3;-]	0,95 [0,66;1,37] 0,770
Periphere Neuropathie	331	92 (27,8)	Not reached [37,7;-]	291	102 (35,1)	24,1 [20,1;27,1]	0,64 [0,49;0,86] 0,002
Alopezie	331	35 (10,6)	Not reached [46,0;-]	291	172 (59,1)	4,1 [3,4;6,1]	0,09 [0,06;0,13] <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	331	148 (44,7)	20,3 [16,1;36,1]	293	116 (39,6)	20,4 [13,1;27,3]	1,00 [0,78;1,28] 0,993
Körperliche Funktion	331	131 (39,6)	37,7 [19,3;47,3]	293	108 (36,9)	24,1 [18,9;25,3]	0,93 [0,72;1,20] 0,584
Rollenfunktion	331	159 (48,0)	14,0 [9,9;24,6]	293	127 (43,3)	13,9 [12,1;24,0]	1,00 [0,79;1,27] 0,982
Emotionale Funktion	331	91 (27,5)	42,9 [36,6;69,6]	293	62 (21,2)	Not reached [-;-]	1,06 [0,76;1,46] 0,744
Kognitive Funktion	331	130 (39,3)	36,3 [18,1;-]	293	96 (32,8)	32,3 [24,0;40,4]	1,08 [0,83;1,40] 0,580
Soziale Funktion	331	132 (39,9)	36,6 [18,0;42,1]	293	106 (36,2)	27,1 [13,3;-]	0,96 [0,74;1,24] 0,762
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	306	190 (62,1)	9,9 [6,3;15,0]	255	161 (63,1)	12,0 [9,1;13,1]	0,89 [0,72;1,10] 0,267
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	306	201 (65,7)	6,4 [6,1;10,9]	255	170 (66,7)	10,6 [7,6;12,3]	0,91 [0,74;1,11] 0,344
Not reached: Mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale							

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m² KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m² KOF	
Unerwünschte Ereignisse								
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignis	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt	339	331 (97,6)	2,6 [2,0;3,0]	309	297 (96,1)	0,9 [0,7;1,0]	0,52 [0,44;0,61]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	339	115 (33,9)	68,6 [45,1;-]	309	107 (34,6)	Not reached [43,1;-]	0,83 [0,63;1,08]	0,164
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	339	158 (46,6)	31,1 [21,3;45,1]	309	173 (56,0)	10,3 [8,0;13,7]	0,54 [0,43;0,67]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	339	28 (8,3)	Not reached [-;-]	309	42 (13,6)	Not reached [-;-]	0,37 [0,22;0,62]	<0,001
Not reached: Mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events								

Gesamtüberleben

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel (HR=0,71; 95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002). Das entspricht einer Verringerung von 29 % des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm. Die Mediane Überlebenszeit beträgt 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,5 Monate im Docetaxel-Arm. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).

Krankheitssymptomatik

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen Mundschmerzen (HR=0,53; 95 %-KI: [0,39; 0,72]; p<0,001), periphere Neuropathie (HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,86]; p=0,002) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,06; 0,13]; p<0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität.

Unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel hinsichtlich:

- Unerwünschter Ereignisse gesamt (HR=0,52; 95 %-KI: [0,44; 0,61]; $p<0,001$).
- Schwerer unerwünschter Ereignisse, CTCAE Grad 3-5 (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; $p<0,001$).
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; $p<0,001$).

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie“ wurde keine Studie bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, identifiziert.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	ja
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

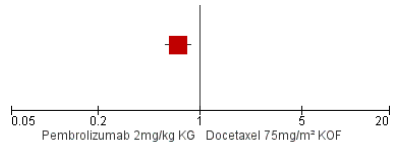
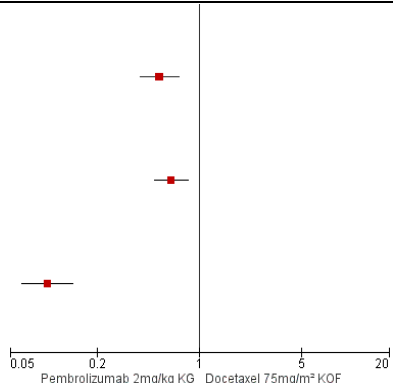
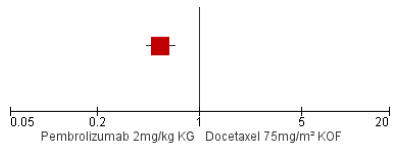
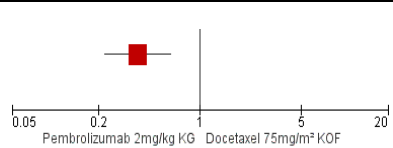
Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen 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)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie folgt feststellen (Tabelle 1-10):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Docetaxel

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM- NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusatz- nutzens
Gesamtüberleben	HR=0,71 [0,58; 0,88] p=0,002 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 43,2 % vs. 34,6 %	erheblich		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EORTC-QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: HR=0,53 [0,39; 0,72] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala periphere Neuropathie: HR=0,64 [0,49; 0,86] p=0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: HR=0,09 [0,06; 0,13] p<0,001	beträchtlich		Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogen Lebensqualität				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EQ-5D VAS				
Unerwünschte Ereignisse (Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	HR=0,54 [0,43; 0,67] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 46,6 % vs. 56,0 %	erheblich bis beträchtlich		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	HR=0,37 [0,22; 0,62] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 13,6 %			
KI: Konfidenzintervall; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events				

Gesamtüberleben

- Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Docetaxel (HR=0,71; 95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median zwei Monate länger als Patienten unter

Docetaxel. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

- In der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen Mundschmerzen (HR=0,53; 95 %-KI: [0,39; 0,72], $p<0,001$), periphere Neuropathie (HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,86], $p=0,002$) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,06; 0,13]; $p<0,001$) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel.
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Rücklaufquote und der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „spürbare Linderung der Erkrankung“ vor.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

- Hinsichtlich Schwerer unerwünschter Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5 (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; $p<0,001$) und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; $p<0,001$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel.
- Trotz einer längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Docetaxel (3,5 Monate vs. 2,0 Monate) traten weniger Ereignisse auf.
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen dem Vorliegen einer möglichen informativen Zensierung als hoch zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß (beträchtlich bis erheblich)** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu BSC bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie untersucht. Somit können für diese Patienten keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden.

Gesamtfazit

Aus den vorgelegten Analysen zeigen sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Krankheitssymptomatik sowie ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Die dargestellten Daten der Studie KEYNOTE 010 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel die wirksamere und besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ist.

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 (KEYTRUDA®) umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab nur bei Patienten eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore aufweisen. Des Weiteren umfasst das geplante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab sowohl NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie als auch Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, da gemäß Fachinformation keine Einschränkungen bezüglich der Histologie bestehen. Auch wird davon ausgegangen, dass jeder vorbehandelte Patient im Laufe seiner Behandlung (Erst- oder Zweitlinie) eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hat

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 IIIB/IV ist sehr ungünstig. Bei diesen Patienten hat die Therapie 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 fortgeschrittene NSCLC.

Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidität) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sowie eine 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 Zweit- und Folgelinie bei erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie erfüllt werden können. Die hier dargestellten Daten (siehe Abschnitt 1.5) belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine im Vergleich wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt. Aus den vorgelegten Analysen der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 zeigt sich ein „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie“.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	7.836-13.079
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	959-1.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Docetaxel angezeigt	Erheblicher Zusatznutzen	7.836-13.079
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 1-13 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Mit Verwurf	
		weiblich: 102.273,49 €	weiblich: 294.119.332,99 € – 490.874.506,99 €
		männlich: 135.916,25 €	männlich: 674.170.176,06 € – 1.125.165.589,91€
		Ohne Verwurf	
	weiblich: 94.357,55 €	weiblich: 271.354.565,09 € – 452.880.934,44 €	
	männlich: 116.126,39 €	männlich: 576.008.745,01 € – 961.337.719,15 €	
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	Mit Verwurf	
		weiblich: 102.273,49 €	weiblich: 35.995.462,01 € – 60.054.993,97 €
männlich: 135.916,25 €		männlich: 82.507.554,73 € – 137.655.982,86 €	
Ohne Verwurf			
weiblich: 94.357,55 €	weiblich: 33.209.421,63 € – 55.406.751,42 €		
männlich: 116.126,39 €	männlich: 70.494.178,98 € – 117.612.811,64 €		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Kurzbezeichnung	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Mit Verwurf
	min. 968.289.509,05 € max. 1.616.040.096,91 €
	Ohne Verwurf
	min. 847.363.310,10 € max. 1.414.218.653,59 €
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	Mit Verwurf
	min. 118.503.016,74 € max. 197.710.976,84 €
	Ohne Verwurf
	min. 103.703.600,61 € max. 173.019.563,06 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Mit Verwurf	
		weiblich: 102.273,49 €	weiblich: 294.119.332,99 € – 490.874.506,99 €
		männlich: 135.916,25 €	männlich: 674.170.176,06 € – 1.125.165.589,91 €
		Ohne Verwurf	
		weiblich: 94.357,55 €	weiblich: 271.354.565,09 € – 452.880.934,44 €
		männlich: 116.126,39 €	männlich: 576.008.745,01 € – 961.337.719,15 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

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)

Kurzbezeichnung	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Mit Verwurf
	min. 968.289.509,05 € max. 1.616.040.096,91 €
	Ohne Verwurf
	min. 847.363.310,10 € max. 1.414.218.653,59 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Docetaxel (DOCETAXEL Accord [®])	Docetaxel angezeigt	weiblich: 21.871,69 €	weiblich: 62.898.868,56 € – 104.983.958,90 €
				männlich: 24.251,86 €	männlich: 120.293.784,95 € – 200.781.318,70 €
		Pemetrexed (ALIMTA [®])		weiblich: 68.234,88 €	weiblich: 149.727.320,64 € – 249.896.125,21 €
				männlich: 80.064,16 €	männlich: 303.019.388,69 € – 505.741.843,08 €
		Erlotinib (TARCEVA [®])		34.683,41 €	27.989.511,87 € – 46.718.553,27 €
		Gefitinib (IRESSA [®])		42.468,85 €	34.272.361,95 € – 57.205.540,95 €
		Crizotinib (XALKORI [®])		79.172,79 €	29.135.586,72 € – 48.691.265,85 €
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	Best-Supportive-Care	Docetaxel nicht angezeigt	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

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)

1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten, deren Tumoren kein PD-L1 exprimieren sind nicht erwiesen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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.

1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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 und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 1-18: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: • Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der	1Q 2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreibung	Fällig am
Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung verglichen wird. Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18-Okt-2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe).	3Q 2015
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1-negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) und den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) gewonnen wurden: - Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen archivierten und neuen Gewebeproben (nur Studien zu Melanom) - Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung (nur Studien zu Melanom) - Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur - Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 - Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil - Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut) (nur Studien zu Melanom)	1Q 2017 2Q 2020
PAES: Post-authorisation Efficacy Study; BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RNA: Ribonukleinsäure	

1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Nachfolgend in Tabelle 1-19 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 1-19: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter	Schulungs- und Informationsmaterial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Immunvermittelte Kolitis	Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Hepatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Nephritis	Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Endokrinopathien - Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) - Schilddrüsen-erkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) - Typ-I-Diabetes mellitus	Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien [Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz); Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ I-Diabetes mellitus] als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen - Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen,	Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom), die mit der	Schulungs- und Informationsmaterial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Guillain-Barré-Syndrom	Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Keine
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)	Keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben.	
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des	Keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben	

1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.

Tabelle 1-20: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung ^a
	Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt- mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben. ULN: Über dem oberen Normwert; mg: Milligramm; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase		

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] abklingt
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. .

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Nephritis

Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen, HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese;

laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung).

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar.