

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 040	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene.....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASaT	All Subjects as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hal-Region)
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
z. B.	Zum Beispiel
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 1-3) 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. med. Alexa Meyer
Position:	Director Market Access Onkologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 162 1007857
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	alexa.meyer@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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. Neben KEYTRUDA® (Pembrolizumab) zählt auch OPDIVO® (Nivolumab) zu den monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörpern. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings wesentlich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Unterschiede im klinischen Profil sind somit nicht ausgeschlossen.

Die weiteren in Deutschland zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region zugelassenen Arzneimittel unterscheiden sich grundlegend vom Wirkmechanismus der PD-1 Antikörper.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region zugelassenen Arzneimittel werden insgesamt in folgende Hauptgruppen unterteilt:

Hauptgruppe I – Chemotherapien: Bleomycinsulfat, Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Mitomycin

Hauptgruppe II – Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie: Temoporfin

Hauptgruppe III – Antikörper: Cetuximab, 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 als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	04.09.2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</p> <p><u>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)</u></p> <p><u>KEYNOTE-040: Kontrollierte Studie bei Patienten mit HNSCC nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Therapie</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-040, einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie als Teil einer Induktions-, Begleit- oder adjuvanten Therapie und für die eine lokale Therapie mit kurativer Intention nicht in Frage kam, untersucht. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE 040 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (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 NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC 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. ^a	27.01.2017
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.	02.05.2017
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	06.07.2018
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.</p> <p>b: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation “KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“, geändert.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HL: Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

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

Am 12. September 2014 fand beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“ statt. Für diese Population hat der G-BA folgende zVT bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und/oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)“. Aus Sicht von MSD haben die Änderungen keinen Einfluss auf die vom G-BA vergebene zVT.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Therapie bei rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Medikamente Off-Label angewandt werden, so wie z. B. der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) zielgerichtete Antikörper Cetuximab in der Monotherapie oder das Taxan Docetaxel. Im Rahmen der hier zur Bewertung stehenden international durchgeführten klinischen Studie KEYNOTE 040 wurde anhand einer Befragung („Treatment of Physician's Choice-Survey“, TPC-Survey) des behandelnden Arztes die jeweilige medizinische Rationale für einen Off-Label Use erhoben. Die genannten Gründe für die Therapierationale verdeutlichen, dass die Entscheidung des Prüfarztes für oder gegen eine Therapie jeweils auf Basis der individuellen Situation des Patienten (z. B. Bedenken hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Profiles) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde und nicht nach Zulassungsstatus.

MSD berücksichtigt in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich zu Methotrexat auch Docetaxel und Cetuximab als zVT, wenn der TPC-Survey für diese beiden Therapieoptionen eine plausible medizinische Rationale für deren Off-Label Use ergeben hat. MSD folgt damit der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als zVT. Aus Sicht von MSD repräsentiert Methotrexat sowie die auf individueller Basis begründete Off-Label Therapieoption Cetuximab und Docetaxel, die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 040 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 040 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Standardtherapie (Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Entsprechend dem Zulassungstext werden in diesem Nutzendossier ausschließlich die Daten für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), humanem Papillomviren (HPV)-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder patientenindividuell bestimmte Standardtherapie. Im Folgenden wird für die Vergleichstherapie zur Vereinfachung lediglich der Begriff „Standardtherapie“ verwendet. Als Standardtherapie standen die drei nachfolgenden Therapieoptionen zur Auswahl:

- Methotrexat 40 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1 alle drei Wochen
- Cetuximab 400 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus

Die Zuteilung zur Standardtherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes. Die medizinische Rationale für die Zuordnung wurde prospektiv mittels standardisierten Erhebungsbogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dokumentiert (TPC-Survey). Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Subpopulation umfasst alle Patienten, für die eine Behandlung mit Methotrexat oder – bei Vorliegen einer plausiblen medizinischen Rationale für den Off-Label Use – eine Behandlung mit Docetaxel bzw. Cetuximab in Frage kam. Somit umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 040 Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen (siehe Abschnitt 1.4).

Die Studie KEYNOTE 040 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 1-8.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,34; 0,85]; $p = 0,008$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 11,6 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 46,9 % im Pembrolizumab-Arm und 26,9 % im Standardtherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; $p = 0,037$).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 6,9 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 2,7 Monaten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner Funktionskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gesamt, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen; HR = 0,60; 95 %-KI: [0,37; 0,97]; p = 0,037
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen; HR = 0,47, 95 %-KI: [0,24; 0,91]; p = 0,026

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Endokrine Erkrankungen
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78]; p = 0,040
- Psychiatrische Erkrankungen
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47]; p = 0,048

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (Mediane Zeit bis zum Eintreten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht; HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040 ^b	Pembrolizumab			Standardtherapie ^a			Pembrolizumab vs. Standardtherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Gesamtüberleben^h	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,2]	0,54 [0,34; 0,85]	0,008
Krankheitssymptomatikⁱ								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	55	39 (70,9)	2,1 [1,4; 3,5]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; 6,5]	1,41 [0,74; 2,66]	0,296
Übelkeit und Erbrechen	55	19 (34,5)	Not reached [3,5; -]	47	11 (23,4)	6,1 [1,4; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,474
Schmerzen	55	29 (52,7)	4,3 [2,2; 9,9]	47	18 (38,3)	2,4 [1,2; 8,7]	0,76 [0,40; 1,44]	0,395
Dyspnoe	55	21 (38,2)	Not reached [3,5; -]	47	15 (31,9)	2,4 [1,4; -]	0,62 [0,30; 1,28]	0,194
Schlaflosigkeit	55	27 (49,1)	4,8 [3,1; 9,9]	47	12 (25,5)	4,5 [2,1; -]	1,14 [0,54; 2,42]	0,731
Appetitverlust	55	31 (56,4)	4,9 [2,4; 8,9]	47	12 (25,5)	6,1 [1,4; -]	1,22 [0,58; 2,58]	0,594
Verstopfung	55	24 (43,6)	6,3 [2,6; -]	47	12 (25,5)	6,3 [1,4; -]	0,91 [0,44; 1,92]	0,811
Diarrhö	55	13 (23,6)	Not reached [6,3; -]	47	9 (19,1)	Not reached [1,6; -]	0,42 [0,16; 1,07]	0,070
Finanzielle Schwierigkeiten	55	12 (21,8)	Not reached [-; -]	47	6 (12,8)	Not reached [-; -]	0,84 [0,30; 2,31]	0,730
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen								
Schmerzen	55	22 (40,0)	4,9 [2,2; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,54 [0,66; 3,59]	0,313
Schluckprobleme	55	28 (50,9)	4,8 [2,8; 7,3]	47	10 (21,3)	6,1 [2,8; -]	1,39 [0,64; 3,00]	0,401
Gefühlsstörungen	55	29 (52,7)	3,4 [1,5; 5,2]	47	11 (23,4)	3,4 [1,5; -]	1,29 [0,61; 2,70]	0,509
Sprachprobleme	55	34 (61,8)	2,8 [1,4; 4,9]	47	16 (34,0)	1,6 [0,8; -]	1,00 [0,53; 1,89]	1,000
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	55	28 (50,9)	3,6 [2,1; 10,1]	47	18 (38,3)	2,8 [0,8; 4,8]	0,67 [0,36; 1,26]	0,218
Probleme mit Sozialkontakten	55	26 (47,3)	4,4 [1,4; -]	47	16 (34,0)	2,1 [1,2; -]	0,93 [0,49; 1,80]	0,839
Verminderte Sexualität	55	28 (50,9)	2,5 [1,4; 9,3]	47	9 (19,1)	Not reached [1,4; -]	1,92 [0,85; 4,35]	0,117
Zahnprobleme	55	21 (38,2)	8,4 [3,5; -]	47	10 (21,3)	7,9 [2,1; -]	0,85 [0,39; 1,84]	0,679
Probleme beim Mundöffnen	55	21 (38,2)	7,9 [3,5; -]	47	10 (21,3)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,14]	0,451
Mundtrockenheit	55	22 (40,0)	10,6 [2,6; -]	47	9 (19,1)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,12]	0,452
Klebriger Speichel	55	21 (38,2)	10,4 [3,4; -]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; -]	0,56 [0,27; 1,16]	0,121
Husten	55	23 (41,8)	6,2 [2,1; -]	47	10 (21,3)	4,8 [2,8; -]	0,93 [0,42; 2,03]	0,851
Krankheitsgefühl	55	29 (52,7)	4,9 [2,8; 8,4]	47	13 (27,7)	1,5 [1,4; -]	0,91 [0,45; 1,82]	0,789

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 040 ^b	Pembrolizumab			Standardtherapie ^a			Pembrolizumab vs. Standardtherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Schmerzmittleinnahme	55	7 (12,7)	Not reached [-; -]	47	1 (2,1)	Not reached [-; -]	2,99 [0,36; 24,73]	0,310
Nahrungsergänzungsmittleinnahme	55	11 (20,0)	Not reached [10,0; -]	47	11 (23,4)	Not reached [1,5; -]	0,38 [0,15; 0,94]	0,037
Ernährungs sondeneinsatz	55	6 (10,9)	Not reached [14,8; -]	47	5 (10,6)	Not reached [-; -]	0,54 [0,14; 2,02]	0,356
Gewichtsabnahme	55	19 (34,5)	8,9 [4,9; -]	47	10 (21,3)	7,9 [4,8; -]	0,84 [0,37; 1,90]	0,680
Gewichtszunahme	55	25 (45,5)	4,6 [1,9; 11,5]	47	10 (21,3)	3,7 [2,1; -]	1,71 [0,75; 3,90]	0,198
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	55	33 (60,0)	3,6 [2,1; 7,6]	47	15 (31,9)	3,4 [1,4; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,967
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	55	35 (63,6)	3,5 [1,4; 4,9]	47	17 (36,2)	2,8 [0,9; 4,2]	1,04 [0,56; 1,95]	0,895
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ^j	55	44 (80,0)	6,9 [4,9; 10,3]	54	50 (92,6)	2,7 [2,2; 4,8]	0,51 [0,34; 0,79]	0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Allgemeiner Gesundheitszustand	55	28 (50,9)	4,9 [1,5; 16,2]	47	12 (25,5)	Not reached [0,8; -]	1,16 [0,57; 2,39]	0,680
Körperliche Funktion	55	27 (49,1)	4,9 [2,5; -]	47	13 (27,7)	13,4 [1,4; 16,8]	1,21 [0,57; 2,56]	0,624
Rollenfunktion	55	31 (56,4)	3,6 [1,4; 7,6]	47	13 (27,7)	3,5 [1,4; -]	0,98 [0,49; 1,96]	0,957
Emotionale Funktion	55	30 (54,5)	3,5 [1,5; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,79 [0,81; 3,95]	0,149
Kognitive Funktion	55	28 (50,9)	4,4 [2,1; 6,3]	47	15 (31,9)	2,8 [0,9; 6,3]	0,72 [0,36; 1,47]	0,370
Soziale Funktion	55	25 (45,5)	6,1 [2,1; -]	47	12 (25,5)	3,5 [1,4; -]	0,94 [0,45; 1,97]	0,866
Unerwünschte Ereignisse^t								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	1,0 [0,3; 2,7]	50	47 (94,0)	1,0 [0,6; 1,7]	0,88 [0,60; 1,31]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^l	55	27 (49,1)	30,6 [12,6; -]	50	20 (40,0)	39,6 [10,9; -]	1,07 [0,60; 1,92]	0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)	55	36 (65,5)	18,9 [6,4; 44,6]	50	29 (58,0)	8,9 [3,1; -]	0,80 [0,49; 1,31]	0,378
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	7 (12,7)	Not reached [70,6; -]	50	7 (14,0)	Not reached [-; -]	0,66 [0,22; 1,92]	0,440
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^m								
Endokrine Erkrankungen	55	12 (21,8)	Not reached [38,7; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	8,52 [1,10; 65,78]	0,040
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	35 (63,6)	13,9 [5,7; 22,3]	50	35 (70,0)	3,9 [1,7; 12,3]	0,60 [0,37; 0,97]	0,037
Psychiatrische Erkrankungen	55	14 (25,5)	Not reached [35,0; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	3,55 [1,01; 12,47]	0,048

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 040 ^b	Pembrolizumab			Standardtherapie ^a			Pembrolizumab vs. Standardtherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	21 (38,2)	30,7 [24,7; -]	50	21 (42,0)	12,1 [3,3; -]	0,47 [0,24; 0,91]	0,026
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI	55	17 (30,9)	43,3 [22,3; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	4,38 [1,28; 14,98]	0,019
Schwerwiegende AEOSI	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	2,55 [0,26; 24,62]	0,418
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3–5)	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).</p> <p>b: Datenschnitt: 15. Mai 2017</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (Positiv vs. Negativ) und PD-L1 Status (Stark positiv vs. Nicht stark positiv).</p> <p>f: für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS \geq 50 %; mediane Beobachtungsdauer: 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 6,2 Monate im Standardtherapie-Arm.</p> <p>i: Anzahl der Patienten: FAS; TPC Subpopulation mit TPS \geq 50 %</p> <p>j: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS \geq 50 %</p> <p>k: Anzahl der Patienten: ASaT, TPC Subpopulation mit TPS \geq 50 %</p> <p>l: Mediane Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 7,1 Monate im Pembrolizumab-Arm, 4,5 Monate im Standardtherapie-Arm.</p> <p>m: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; FAS: Full Analysis Set; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

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)

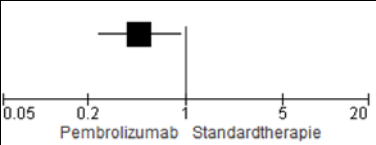
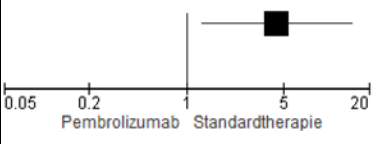
Auf Basis der berichteten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 040 lässt sich, wie in Tabelle 1-10 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene feststellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,54 [0,34; 0,85] p = 0,008 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 11,6 Monate vs. 7,9 Monate Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 46,9 % vs. 26,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-H&N35	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme: Hazard Ratio 0,38 [0,15; 0,94] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Hazard Ratio 0,51 [0,34; 0,79] p = 0,002 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,9 Monate vs. 2,7 Monate	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 4,2 Monate vs. 1,8 Monate)				
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 8,52 [1,10; 65,78] p = 0,040 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hazard Ratio 0,60 [0,37; 0,97] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Psychiatrische Erkrankungen	Hazard Ratio 3,55 [1,01; 12,47] p = 0,048 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,47 [0,24; 0,91] p = 0,026 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Ereignisse (AEOSI)				
AEOSI	Hazard Ratio 4,38 [1,28; 14,98] p = 0,019 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,9 Monate im Standardtherapie-Arm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie.

Krankheitssymptomatik

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-H&N35 Fragebogens ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod betrug 6,9 Monate im Pembrolizumab-Arm und 2,7 Monate im Standardtherapie-Arm.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer moderaten und nicht nur geringfügigen bis deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. eine Abschwächung schwerwiegender Symptome ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen geringen bis beträchtlichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse***Spezifische unerwünschte Ereignisse***

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,60; 95 %-KI: [0,37; 0,97], p = 0,037) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,24; 0,91], p = 0,026) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Dem stehen in den Systemorganklassen „Endokrine Erkrankungen“ (HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78], p = 0,040) und „Psychiatrische Erkrankungen“ (HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47], p = 0,048) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber. Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019). Insgesamt treten die unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab erst sehr spät auf.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zur Standardtherapie, die durch die negativen Effekte bei den Endokrinen Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen – die zudem sehr spät auftreten – nicht infrage gestellt werden. In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Therapie bei rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Medikamente Off-Label angewandt werden, so wie z. B. Cetuximab in der Monotherapie oder Docetaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen

Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

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 umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten und Therapiesituationen. Zur Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Plattenepithelkarzinome mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) auf das rezidierte oder metastasierte Stadium, sowie auf Patienten die bereits mit einer Platin-basierten Therapie behandelt wurden.

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)

Das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region umfasst sehr unterschiedliche Tumorentitäten sowie Therapiesituationen. Die Therapie dieser Tumoren erfolgt stadienabhängig. Ungefähr 40 % aller Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region werden im Frühstadium (Stadium I-II) diagnostiziert. Diese Patienten werden mittels Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt.

Im Vergleich zu Patienten im Frühstadium rücken bei der Behandlung lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVB) systemische Therapien in den Vordergrund. Hierzu gehören vor allem Platin-basierte Chemotherapien mit Cis- oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Carboplatin, die in der Regel allerdings bereits im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting mit der Strahlentherapie kombiniert werden (Radiochemotherapie). Trotz optimaler Lokaltherapie erleiden jedoch viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf in diesem Anwendungsgebiet.

In den letzten 15 Jahren haben die verschiedenen Ansätze mit Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie nicht wesentlich verlängert; die Prognose dieser Patienten ist nach wie vor sehr schlecht. Dies änderte sich durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (PD-1-Antikörper).

Mit Pembrolizumab steht eine neuer gut verträglicher und wirksamer Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung (siehe Abschnitt 1.5), der zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei vorbehandelten Patienten beiträgt, und das Spektrum an Platin-freien Therapien um eine weitere Behandlungsmodalität erweitert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	472 – 3.285
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	472 – 3.285
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

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	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	105.105,47 €	49.609.781,84 €- 345.271.468,95 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
49.609.781,84 €- 345.271.468,95 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	105.105,47 €	49.609.781,84 €- 345.271.468,95 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
49.609.781,84 €- 345.271.468,95 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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				
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
<i>Nicht Platin-basierte Mono-Chemotherapien</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Methotrexat (METHOTREXAT „LEDERLE“)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	7.734,27 €- 8.952,48 €	3.650.576,38 €- 29.408.883,66 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>In der klinischen Praxis zusätzlich relevante Monotherapien</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Cetuximab ^b (ERBITUX [®])	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	76.725,52 €	36.214.445,44 €- 252.043.333,20 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Docetaxel ^b (TAXCEUS [®])	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	22.962,07 €	10.838.097,04 €- 75.430.399,95 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Mono-Chemotherapien</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	6.232,46 €- 10.928,26 €	2.941.721,12 €- 35.899.334,10 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	6.257,29 €	2.953.440,88 €- 20.555.197,65 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Platin-basierte Re-Therapie – Kombinationstherapien</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Cisplatin + 5-Fluorouracil (CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	13.371,52 € 13.504,12 €	6.311.357,44 €- 44.361.034,20 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ERBITUX® + CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	90.080,31 € 90.212,91 €	42.517.906,32 €- 296.349.409,35 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (TAXCEUS [®] + CISPLATIN NEOCORP [®] + BENDA-5 FU), gefolgt von Strahlentherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	8.781,92 €- 8.813,12 €	4.145.066,24 €- 28.951.099,20 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (TAXCEUS [®] + CISPLATIN ACCORD + BENDA-5 FU), gefolgt von Chemoradiotherapie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	6.331,83 €- 6.355,23 €	2.988.623,76 €- 20.876.930,55 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Carboplatin + 5-Fluorouracil (CARBOPLATIN ONKOVIS + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	16.721,37 €	7.892.486,64 €-54.929.700,45 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil (ERBITUX [®] + CARBOPPLATIN ONKOVIS + BENDA-5 FU)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	93.430,16 €	44.099.035,52 €-306.918.075,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Nicht-medikamentöse Therapien</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Strahlentherapie (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	1.872,37 €- 2.351,77 €	883.758,64 €- 7.725.564,45 €
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Resektion (palliativ)	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Patientenindividuell unterschiedlich ^c	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Neue Therapieoptionen</i>					
A	Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Nivolumab (OPDIVO [®])	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	78.460,46 €	37.033.337,12 €- 257.742.611,10 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es liegt keine Zulassung als Monotherapie vor. Cetuximab und Docetaxel als Monotherapie sind dennoch wichtige Behandlungsoptionen in Deutschland (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).</p> <p>c: Der G-BA stellt in seinen tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Nivolumab fest, dass die Kosten einer palliativen Resektion aufgrund von patientenindividuellen Faktoren patientenindividuell unterschiedlich sind. MSD folgt der Auffassung des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</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 Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt.

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

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, sodass 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

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

- Immunvermittelte Nebenwirkungen,
- Infusionsbedingte Reaktionen,

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