

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1 C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 426	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase)
ASaT	All Subjects as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined positive Score (Kombinierter positiver Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measurements

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin Mammalian Target of Rapamycin
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
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PT	Preferred Term
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
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:	Head Market Access Oncology
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49-162-100 7857
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	alex.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®
ATC-Code:	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; 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 Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) blockiert. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms werden folgende Hauptgruppen unterschieden:

- **Hauptgruppe I** – Unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine): Aldesleukin, Interferon-alfa-2a
- **Hauptgruppe II** – Zielgerichtete Therapeutika
 - IIA – Proteinkinase-Inhibitoren:
 - Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen: Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib
 - Hemmung des mTOR-Signalwegs: Temsirolimus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- IIB – Monoklonale Antikörper
 - Hemmung des VEGF-Signalwegs: Bevacizumab
 - Hemmung des CTLA-4-Signalwegs: Ipilimumab
 - Hemmung des PD-1- Signalwegs: Avelumab, Nivolumab, Pembrolizumab

Neben Pembrolizumab zählt auch 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. Avelumab bindet als anti-PD-L1-Antikörper an PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche.

Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus weiterer in den Hauptgruppen I und IIA gelisteten, in Deutschland zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen, Arzneimittel.

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 in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt.	26.08.2019	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)	12.12.2018
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
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
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)	14.11.2019
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben (genehmigt am 29.07.16).</p> <p>b: Im Rahmen der Type II Variation II/052 wurde die Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt (genehmigt am 24.08.2017).</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase); auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined positive Score (Kombinierter positiver Score); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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	
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Teilpopulation a: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstiger oder intermediärer Prognose (IMDC-Score 0-2): <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> eine Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> Sunitinib
		Teilpopulation b: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus <i>oder</i> Sunitinib
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

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

Kodierung C – Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen, angezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen wie folgt definiert:

- a) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstiger oder intermediärer Prognose [International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score 0-2]:
 - Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib
- b) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3):
 - Temsirolimus *oder* Sunitinib

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden nur noch MSD genannt) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt jeweils **Sunitinib** als zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen des Anwendungsgebietes des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Kodierung C)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 426 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.
- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) und Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich oder Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die Studie KEYNOTE 426 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 24. August 2018, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019, EMA-Datenschnitt – post-hoc). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (24. August 2018) werden für die – aus Sicht von MSD für die Ableitung des Zusatznutzens relevante – Gesamtpopulation ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-8.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE 426 ^a	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Mortalität								
Gesamtüberleben	432 ^f	84 (19,4)	Nicht erreicht [25,2; -]	429 ^f	122 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,45; 0,78]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	432 ^f	167 (38,7)	Nicht erreicht [23,5; -]	429 ^f	244 (56,9)	13,9 [11,7; 16,4]	0,53 [0,43; 0,64]	< 0,001
Studie: KEYNOTE 426 ^a	N (n) ^g	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^h	N (n) ^g	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^h	Mittelwert-differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwert-differenz [95 %-KI] ⁱ
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Erschöpfung (Fatigue)	428 ^j (391)	21.6 (20.63)	8.9 (0.87)	423 ^j (386)	22.5 (21.75)	9.1 (0.90)	-0.24 [-2.28; 1.80] p = 0.815	-
Übelkeit und Erbrechen	428 ^j (391)	3.2 (10.98)	4.2 (0.50)	423 ^j (386)	2.7 (9.18)	6.6 (0.51)	-2.36 [-3.52; -1.20] p < 0.001	-0.18 [-0.28; -0.09]
Schmerzen	428 ^j (391)	17.3 (22.54)	2.7 (0.87)	423 ^j (386)	18.7 (23.91)	3.4 (0.91)	-0.67 [-2.73; 1.39] p = 0.521	-
Atemnot (Dyspnoe)	428 ^j (391)	12.4 (21.18)	5.1 (0.90)	423 ^j (386)	12.3 (20.65)	7.6 (0.92)	-2.49 [-4.61; -0.37] p = 0.021	-0.13 [-0.23; -0.02]
Schlaflosigkeit	428 ^j (391)	20.1 (24.67)	-0.0 (0.86)	423 ^j (386)	20.7 (27.22)	1.7 (0.89)	-1.71 [-3.74; 0.32] p = 0.098	-
Appetitverlust	428 ^j (391)	9.6 (20.42)	9.1 (1.00)	423 ^j (386)	11.1 (21.75)	11.9 (1.04)	-2.82 [-5.16; -0.47] p = 0.019	-0.12 [-0.21; -0.02]
Verstopfung	428 ^j (391)	11.1 (22.69)	1.4 (0.78)	423 ^j (386)	9.8 (19.51)	2.0 (0.80)	-0.56 [-2.39; 1.27] p = 0.550	-
Diarrhö	428 ^j (391)	4.2 (12.04)	13.4 (0.88)	423 ^j (386)	4.6 (12.91)	12.5 (0.91)	0.91 [-1.16; 2.97] p = 0.389	-
Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Gesamtscore	428 ^j (397)	31.5 (4.19)	-1.2 (0.17)	423 ^j (386)	31.5 (4.16)	-1.2 (0.18)	-0.00 [-0.40 0.40] p = 0.990	-
Änderung der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
EQ-5D VAS	428 ^j (387)	73.8 (18.69)	-3.5 (0.73)	421 ^j (384)	75.3 (19.05)	-5.0 (0.74)	1.47 [-0.25; 3.19] p = 0.093	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 426 ^a	Mittlere Änderung zu Baseline			Mittlere Änderung zu Baseline			Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz [95 %-KI] ⁱ
	N (n) ^g	Mittelwert zu Baseline (SD)	(SE) ^h	N (n) ^g	Mittelwert zu Baseline (SD)	(SE) ^h		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Änderungen in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Globaler Gesundheitsstatus	428 ^j (391)	71.0 (21.05)	-5.2 (0.76)	423 ^j (386)	72.8 (20.45)	-7.2 (0.78)	2.00 [0.21; 3.79] p = 0.028	0.12 [0.01; 0.22]
Körperliche Funktion	428 ^j (391)	85.0 (17.81)	-4.7 (0.76)	423 ^j (386)	85.2 (18.77)	-5.6 (0.78)	0.99 [-0.80; 2.78] p = 0.278	-
Rollenfunktion	428 ^j (391)	84.1 (23.41)	-9.4 (1.04)	423 ^j (386)	83.7 (25.59)	-10.7 (1.07)	1.26 [-1.19; 3.72] p = 0.312	-
Emotionale Funktion	428 ^j (391)	81.9 (18.12)	1.9 (0.68)	423 ^j (386)	80.9 (20.08)	0.6 (0.70)	1.34 [-0.28; 2.95] p = 0.105	-
Kognitive Funktion	428 ^j (391)	91.4 (14.80)	-3.2 (0.64)	423 ^j (386)	90.6 (14.24)	-4.1 (0.66)	0.89 [-0.63; 2.41] p = 0.249	-
Soziale Funktion	428 ^j (391)	86.8 (21.66)	-5.3 (0.95)	423 ^j (386)	85.8 (23.21)	-8.1 (0.98)	2.86 [0.62; 5.10] p = 0.013	0.14 [0.03; 0.25]
Studie: KEYNOTE 426 ^a	Mediane Ereigniszeit ^{b,c}			Mediane Ereigniszeit ^{b,c}			Hazard Ratio ^d	p-Wert ^{d,e}
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]		
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>								
UE gesamt	429 ^k	422 (98,4)	1,0 [0,9; 1,1]	425 ^k	425 (100,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,92 [0,80; 1,06]	0,243
Schwerwiegende UE	429 ^k	196 (45,7)	81,9 [62,4; 98,9]	425 ^k	148 (34,8)	105,1 [88,9; -]	1,29 [1,04; 1,60]	0,020
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–5)	429 ^k	340 (79,3)	13,1 [11,9; 16,1]	425 ^k	315 (74,1)	10,1 [7,0; 11,6]	0,96 [0,83; 1,12]	0,632
Therapieabbruch wegen UE	429 ^k	142 (33,1)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	63 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [1,63; 2,96]	< 0,001
<i>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)</i>								
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 ^k	74 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	213 (50,1)	37,1 [22,0; 72,0]	0,22 [0,17; 0,29]	< 0,001
Augenerkrankungen	429 ^k	46 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	60 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,43; 0,94]	0,023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429 ^k	340 (79,3)	9,7 [7,4; 12,3]	425 ^k	341 (80,2)	2,9 [2,3; 3,6]	0,75 [0,64; 0,87]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429 ^k	283 (66,0)	14,7 [9,0; 20,7]	425 ^k	309 (72,7)	4,1 [3,7; 6,1]	0,75 [0,63; 0,88]	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	429 ^k	234 (54,5)	40,9 [31,6; 50,9]	425 ^k	173 (40,7)	78,6 [47,3; -]	1,30 [1,07; 1,59]	0,008
Erkrankungen des Nervensystems	429 ^k	196 (45,7)	75,9 [47,3; -]	425 ^k	233 (54,8)	19,1 [11,7; 38,1]	0,63 [0,52; 0,77]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 426 ^a	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{b,c}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{b,c}	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 ^k	150 (35,0)	Nicht erreicht [92,1; -]	425 ^k	103 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,07; 1,76]	0,013
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 ^k	258 (60,1)	27,7 [20,4; 38,1]	425 ^k	177 (41,6)	89,9 [59,3; -]	1,58 [1,30; 1,91]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429 ^k	248 (57,8)	25,0 [16,3; 36,3]	425 ^k	281 (66,1)	9,7 [8,1; 11,1]	0,68 [0,58; 0,81]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 ^k	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	11 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,07; 0,86]	0,028
Endokrine Erkrankungen	429 ^k	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,79 [1,31; 25,70]	0,021
Leber- und Gallenerkrankungen	429 ^k	20 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,03; 5,30]	0,043
Untersuchungen	429 ^k	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,11 [1,01; 9,54]	0,047
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 ^k	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,19; 6,58]	0,019
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 ^k	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	83 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,03; 0,15]	< 0,001
Endokrine Erkrankungen	429 ^k	16 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	13,88 [1,84; 104,64]	0,011
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429 ^k	41 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	58 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,40; 0,89]	0,012
Leber- und Gallenerkrankungen	429 ^k	29 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	13 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,06; 3,94]	0,032
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429 ^k	37 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	50 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,40; 0,95]	0,027
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 ^k	35 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	16 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,13; 3,68]	0,018
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)								
Leber- und Gallenerkrankungen	429 ^k	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,84 [2,31; 41,97]	0,002
Untersuchungen	429 ^k	39 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	18,32 [4,42; 75,88]	< 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 ^k	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [1,00; 12,40]	0,049

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 426 ^a	Patienten mit Ereignis			Patienten mit Ereignis			Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]		
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI gesamt	429 ^k	232 (54,1)	36,1 [29,9; 50,1]	425 ^k	166 (39,1)	71,7 [54,4; 90,9]	1,37 [1,13; 1,68]	0,002
Schwerwiegende AEOSI	429 ^k	48 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,23 [3,09; 16,91]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	429 ^k	53 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	425 ^k	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5,81 [2,76; 12,23]	< 0,001
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: für Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten, für Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT)</p> <p>g: Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden ausgeschlossen</p> <p>h: Wenn das Modell nicht konvergiert, wird der letzte Zeitpunkt nicht in das Modell aufgenommen. Dies wird so lange wiederholt, bis Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>i: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.</p> <p>j: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measurements; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, im Median bei 17,23 Monaten und bei Patienten die Sunitinib erhalten haben bei 15,51 Monaten.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich für die Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt beim globalen Gesundheitsstatus und in der Funktionsskala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert 0,2 bei beiden Skalen mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der Skala Globaler Gesundheitsstatus und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses und eines schweren unerwünschten Ereignisses (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib:

- Unerwünschte Ereignisse
gesamt: (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243)
- Schwerwiegende
unerwünschte Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60]; p = 0,020)
- Schwere unerwünschte
Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p = 0,632)
- Therapieabbruch wegen
unerwünschter Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96]; p < 0,001)

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse eine Aufschlüsselung nach Systemorganklassen (SOC).

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich bei den SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den AEOSI gesamt (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68]; $p = 0,002$), bei den schwerwiegenden AEOSI (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91]; $p < 0,001$) und bei den schweren AEOSI (HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23]; $p < 0,001$).

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	
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Änderung in den in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie dem FKSI-DRS und der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30, den FKSI-DRS und die EQ-5D VAS und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleiben, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Analog zur Krankheitssymptomatik bedeutet das, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30 und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten.

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleibt, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib vor.

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243; Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p = 0,632). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60]; p = 0,020; Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96]; p < 0,001). Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Betrachtung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich für die AEOSI gesamt, die schwerwiegenden AEOSI und für die schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (AEOSI gesamt: (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68]; $p = 0,002$); Schwerwiegende AEOSI: (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91]; $p < 0,001$; Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23]; $p < 0,001$). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der unerwünschten Ereignisse. Somit wirken sich die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) auf das Gesamtniveau aus. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 426 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 426 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib führt im Vergleich zur zVT Sunitinib zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung. Der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist besonders bemerkenswert, da dies in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms unter Verwendung der bisherigen Standardtherapie (anti-VEGF-basierten Therapien –allein oder in Kombination) nicht gelungen ist.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Darüber hinaus zeigen sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt werden, nicht beeinflussen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Der Großteil dieser Nebenwirkungen inklusive der aufgetretenen immunvermittelten Nebenwirkungen war medizinisch gut behandelbar. Zudem ergaben sich trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft wird. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum einen von der erheblichen Wirksamkeit der Kombination profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Sunitinib und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Insgesamt ergibt sich somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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 fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) in der Erstlinie.

Die Zielpopulation entspricht somit sowohl Patienten, die eine Erstdiagnose in Stadium IV erhielten, als auch solche, die nach einer Erstdiagnose in Stadium I-III rezidierten und somit in das Stadium IV progredierte. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention.

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)

Kodierung C – Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt stadienabhängig. Über 80 % aller Patienten mit Nierenzellkarzinomen werden in lokal begrenzten Stadien (Stadium I-III) diagnostiziert und mittels Nephrektomie kurativ behandelt. Im Vergleich zu Patienten in lokal begrenzten Stadien rücken bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Stadium IV) systemische Therapien in den Vordergrund.

Die klassische Chemotherapie sowie die unspezifische Immuntherapie (sogenannte Zytokinäre) sind für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da sie in dieser Indikation nur eine geringe Wirksamkeit aufweist. Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert. Dennoch ist die Prognose vor allem vom zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 97,6 % im UICC-Stadium I über 88,6 % im Stadium II und 71,9 % im Stadium III nur noch auf 16,6 % im Stadium IV ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht also weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern. Seit Januar 2019 steht mit Ipilimumab + Nivolumab eine zielgerichtete (Immun-) Kombinationstherapie aus zwei zielgerichteten monoklonalen Antikörpern für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem und hohem Risiko zur Verfügung.

Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erweist sich im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst wirksames Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib steht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie somit ein neuer, gut verträglicher und wirksamer Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Gesamte Zielpopulation 3.634-3.787
		Teilpopulation A: <i>Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)</i> 3.053-3.311
		Teilpopulation B: <i>Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</i> 456-606
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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			
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	erheblich	3.634-3.787
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-12 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 1-12: 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		
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	151.936,78 €	552.138.272,80 €- 575.384.600,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
552.138.272,80 €- 575.384.600,74 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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			
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	151.936,78 €	552.138.272,80 €- 575.384.600,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
552.138.272,80 €- 575.384.600,74 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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				
C	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Bevacizumab + Interferon alfa 2a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	100.40,72 €	306.535.610,16 €- 332.440.027,92 €
		Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^b	54.402,40 €	166.090.522,11 €- 180.126.340,88 €
		Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	50.799,62 €	184.605.804,54 €- 192.378.145,79 €
		Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^c	62.572,64 €	28.533.123,84 €- 37.919.019,84 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)</p> <p>c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</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 Behandlung mit KEYTRUDA[®] muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten 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. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden.

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, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA[®] vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA[®] voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).