

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1 AB

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	42
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51

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	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048	22
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048	29
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	45
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	46
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	48
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49

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 (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
ALK	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
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-Hals-Region)
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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 1007857
Fax:	-
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® 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 Programmed Cell Death-1 (PD-1)-Rezeptor bindet, die Interaktion mit seinen Liganden Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death-Ligand 2 (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. Die therapeutischen Antikörper wurden unabhängig voneinander von zwei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bezüglich des selektierten Klons ihrer jeweiligen Zelllinie anderen Ursprungs. Demzufolge haben beide Antikörper eine unterschiedliche molekulare Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Obwohl die Wirkmechanismen prinzipiell gleich sind, da beide Antikörper das gleiche biologische Zielmolekül haben, können sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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] \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b)	14.11.2019	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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] \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b)	14.11.2019	B
<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-048: Kontrollierte Studie einer Mono- und Kombinationstherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-048, einer multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Studie zur Behandlung des histologisch bestätigten metastasierenden oder rezidivierenden HNSCC der Mundhöhle, des Larynx oder Pharynx bei Patienten untersucht, die keine vorhergehende systemische Therapie ihrer rezidivierenden oder metastasierenden Krebserkrankung erhalten hatten und die als nicht heilbar durch lokale Therapien galten. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE 048 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der 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 (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 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 in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
<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>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Renal Cell Carcinoma; 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	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Am 28. November 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2018-B-208) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für folgende Anwendungsgebiete statt:

- „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) angezeigt“ und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region angezeigt.“

Das Anwendungsgebiet A befasst sich mit KEYTRUDA® als Monotherapie und das Anwendungsgebiet B mit KEYTRUDA® als Kombinationstherapie. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18. Februar 2019 festgehalten.

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU
oder
- Radiochemotherapie mit Cisplatin ± 5-FU
(nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
oder
- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“

Der G-BA schreibt in seiner finalen Niederschrift ergänzend wie folgt:

„Vom betrachteten Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, welche ein lokales Rezidiv aufweisen. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass eine kurative Intervention nicht mehr regelhaft in Betracht gezogen wird, kann gemäß vorliegender Evidenz für diese Patienten auch im Übergang in die palliative Therapiesituation eine erneute lokale Intervention in Form einer Radiochemotherapie in Frage kommen“.

Der G-BA bestätigt, dass eine kurative Situation bei Patienten mit einem Rezidiv nicht mehr regelhaft gegeben ist und somit lediglich einen Einzelfall darstellt. Das Anwendungsgebiet von KEYTRUDA® umfasst Patienten, für die eine palliative Therapie infrage kommt. Somit stellt die kurativ intendierte Radiochemotherapie sowie eine Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie eine für dieses Patientenkollektiv nicht geeignete Therapie dar. Aus diesem Grund wählt MSD ausschließlich Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) als zVT.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes der Kodierung A von „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) angezeigt“ und der Kodierung B von „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kopf-Hals-Region (HNSCC) angezeigt“ zu „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)“. Aus Sicht von MSD hat die Änderung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die vom G-BA bestimmte 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)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 048 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 048 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber der Therapie mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1), humane Papillomviren (HPV)-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) Status ($< 50\%$ vs. $\geq 50\%$) in die drei Studienarme Pembrolizumab (Interventionsarm), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Interventionsarm) und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kontrollarm).

Die Studie KEYNOTE 048 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Erstlinienbehandlung als Monotherapie (Kodierung A)

Im Anwendungsgebiet A wird ausschließlich Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU betrachtet. In der Studie KEYNOTE 048 wurden sowohl Patienten mit PD-L1-Expression als auch Patienten ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung des Anwendungsgebietes A wird gemäß der Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) der für die Kodierung A relevanten Studienarme betrachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied {Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,74 [0,61; 0,90]; $p = 0,003$ } zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 12,3 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,3 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 50,4 % im Interventionsarm und 43,6 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention to Treat (ITT)-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 5,3 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,83]; $p = 0,004$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,41; 0,97]; $p = 0,035$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Symptomskala Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,44; 3,55]; $p \leq 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96]; $p = 0,033$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder Cisplatin + 5-FU feststellen. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse***

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,29; 0,42]; $p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,33; 0,51]; $p < 0,001$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,25; 0,60]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)***

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden Systemorganklassen (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 8,0 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,26 [0,19; 0,34]; $p < 0,001$)
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,75]; $p = 0,002$)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 16,6 Wochen vs. 0,9 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,34 [0,27; 0,42]; $p < 0,001$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 18,1 Wochen vs. 4,1 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,71]; $p < 0,001$)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 33,1 Wochen vs. 14,7 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,60 [0,47; 0,77]; $p < 0,001$)
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 155,6 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,59 [0,39; 0,89]; $p = 0,011$)
- Untersuchungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 49,6 Wochen vs. 11,3 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,63]; $p < 0,001$)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 94,3 Wochen vs. 8,3 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; $p < 0,001$)
- Erkrankungen des Nervensystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 129,6 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,71 [0,51; 0,99]; $p = 0,042$)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,57 [0,32; 0,99]; $p = 0,048$)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 53,3 Wochen vs. 2,9 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,21 [0,16; 0,27]; $p < 0,001$)
- Gefäßerkrankungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 161,1 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,58 [0,37; 0,91]; $p = 0,019$)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Endokrine Erkrankungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 2,71 [1,60; 4,60]; $p < 0,001$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)*

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,14 [0,04; 0,48]; $p = 0,002$)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,13 [0,08; 0,23]; $p < 0,001$)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,38 [0,22; 0,67]; $p < 0,001$)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; $p = 0,025$)
- Untersuchungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,42 [0,26; 0,67]; $p < 0,001$)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 164,6 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,59 [0,39; 0,89]; $p = 0,011$)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,37 [0,17; 0,77]; $p = 0,008$)

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 1,82 [1,02; 3,24]; $p = 0,042$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,21 [0,05; 0,97]; p = 0,008)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Für die Endpunkte AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	257 ⁱ	197 (76,7)	12,3 [10,8; 14,3]	255 ⁱ	229 (89,8)	10,3 [9,0; 11,5]	0,74 [0,61; 0,90]	0,003
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	257 ⁱ	217 (84,4)	5,3 [4,8; 6,0]	255 ⁱ	244 (95,7)	6,9 [6,4; 7,9]	0,90 [0,75; 1,09]	0,293
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	252 ^j	96 (38,1)	12,1 [3,5; -]	238 ^j	95 (39,9)	7,5 [4,5; -]	1,00 [0,76; 1,34]	0,976
Übelkeit und Erbrechen	252 ^j	40 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	62 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,37; 0,83]	0,004
Schmerzen	252 ^j	66 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	48 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,98; 2,08]	0,063
Atemnot (Dyspnoe)	252 ^j	54 (21,4)	Nicht erreicht [24,1; -]	238 ^j	40 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,89; 2,03]	0,165
Schlaflosigkeit	252 ^j	61 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	28 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,26 [1,44; 3,55]	< 0,001
Appetitverlust	252 ^j	66 (26,2)	Nicht erreicht [9,7; -]	238 ^j	62 (26,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,93 [0,65; 1,32]	0,683
Verstopfung	252 ^j	37 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	50 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,41; 0,97]	0,035
Diarrhö	252 ^j	29 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	36 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,43; 1,16]	0,173
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen								
Schmerzen	253 ^j	42 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	43 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,60; 1,40]	0,688
Schluckprobleme	253 ^j	52 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	44 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,78; 1,75]	0,457
Gefühlsstörungen	253 ^j	67 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	66 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,70; 1,38]	0,920

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Sprachprobleme	253 ^j	74 (29,2)	Nicht erreicht [11,1; -]	238 ^j	62 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,83; 1,64]	0,364
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	253 ^j	58 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	44 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,84; 1,85]	0,272
Probleme mit Sozialkontakten	253 ^j	52 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	56 (23,5)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,83 [0,57; 1,22]	0,343
Verminderte Sexualität	253 ^j	63 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	71 (29,8)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,79 [0,56; 1,11]	0,178
Zahnprobleme	253 ^j	40 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	38 (16,0)	Nicht erreicht [12,1; -]	1,05 [0,67; 1,65]	0,825
Probleme beim Mundöffnen	253 ^j	53 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	45 (18,9)	Nicht erreicht [12,1; -]	1,13 [0,75; 1,68]	0,558
Mundtrockenheit	253 ^j	45 (17,8)	Nicht erreicht [24,1; -]	238 ^j	56 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,48; 1,07]	0,106
Klebriger Speichel	253 ^j	66 (26,1)	Nicht erreicht [24,0; -]	238 ^j	47 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,96; 2,06]	0,076
Husten	253 ^j	48 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	41 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,74; 1,73]	0,557
Krankheitsgefühl	253 ^j	52 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	40 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,80; 1,83]	0,375
Schmerzmittleinnahme	253 ^j	22 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	22 (9,2)	Nicht erreicht [14,8; -]	1,03 [0,56; 1,89]	0,922
Nahrungsergänzungsmittleinnahme	253 ^j	26 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	41 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,35; 0,96]	0,033
Ernährungssondeneinsatz	253 ^j	14 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	15 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,47; 2,04]	0,954
Gewichtsabnahme	253 ^j	35 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	31 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,63; 1,67]	0,914
Gewichtszunahme	253 ^j	45 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	61 (25,6)	Nicht erreicht [8,8; -]	0,70 [0,47; 1,03]	0,071
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	254 ^j	69 (27,2)	Nicht erreicht [11,8; -]	238 ^j	65 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,66; 1,32]	0,699
EQ-5D VAS (10 Punkte)	254 ^j	58 (22,8)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	53 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,68; 1,45]	0,980
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	252 ^j	58 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	49 (20,6)	Nicht erreicht [13,4; -]	1,10 [0,75; 1,61]	0,631
Körperliche Funktion	252 ^j	69 (27,4)	Nicht erreicht [13,5; -]	238 ^j	70 (29,4)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,92 [0,66; 1,29]	0,631
Rollenfunktion	252 ^j	73 (29,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	238 ^j	87 (36,6)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,77 [0,56; 1,06]	0,105
Emotionale Funktion	252 ^j	46 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	33 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,87; 2,14]	0,175
Kognitive Funktion	252 ^j	60 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	238 ^j	60 (25,2)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,92 [0,64; 1,33]	0,664
Soziale Funktion	252 ^j	70 (27,8)	Nicht erreicht [9,2; -]	238 ^j	78 (32,8)	Nicht erreicht [6,5; -]	0,77 [0,56; 1,07]	0,125
Nebenwirkungen								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	256 ^k	248 (96,9)	2,0 [1,3; 2,7]	245 ^k	244 (99,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,35 [0,29; 0,42]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^l	256 ^k	106 (41,4)	93,1 [42,1; -]	245 ^k	121 (49,4)	46,3 [22,6; -]	0,78 [0,60; 1,02]	0,067
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	256 ^k	140 (54,7)	23,7 [14,1; 39,0]	245 ^k	203 (82,9)	4,1 [3,1; 5,3]	0,41 [0,33; 0,51]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	256 ^k	30 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	67 (27,3)	171,0 [171,0; -]	0,39 [0,25; 0,60]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)^l								
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	256 ^k	62 (24,2)	Nicht erreicht [99,0; -]	245 ^k	157 (64,1)	8,0 [6,0; 11,9]	0,26 [0,19; 0,34]	< 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	256 ^k	21 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	44 (18,0)	Nicht erreicht [144,7; -]	0,44 [0,26; 0,75]	0,002
Endokrine Erkrankungen	256 ^k	52 (20,3)	Nicht erreicht [70,9; -]	245 ^k	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [1,60; 4,60]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	256 ^k	143 (55,9)	16,6 [12,1; 25,1]	245 ^k	203 (82,9)	0,9 [0,7; 1,1]	0,34 [0,27; 0,42]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	256 ^k	136 (53,1)	18,1 [10,7; 29,4]	245 ^k	173 (70,6)	4,1 [3,1; 5,1]	0,56 [0,45; 0,71]	< 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	256 ^k	115 (44,9)	33,1 [26,6; 54,3]	245 ^k	148 (60,4)	14,7 [12,7; 18,4]	0,60 [0,47; 0,77]	< 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	256 ^k	39 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	57 (23,3)	155,6 [76,1; -]	0,59 [0,39; 0,89]	0,011
Untersuchungen	256 ^k	96 (37,5)	49,6 [29,4; 91,3]	245 ^k	138 (56,3)	11,3 [8,1; 18,1]	0,48 [0,37; 0,63]	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	256 ^k	101 (39,5)	94,3 [35,4; -]	245 ^k	158 (64,5)	8,3 [5,1; 11,0]	0,42 [0,33; 0,54]	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	256 ^k	65 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	82 (33,5)	129,6 [49,1; -]	0,71 [0,51; 0,99]	0,042
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	256 ^k	21 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	32 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,32; 0,99]	0,048
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	256 ^k	88 (34,4)	53,3 [34,0; -]	245 ^k	196 (80,0)	2,9 [2,1; 3,1]	0,21 [0,16; 0,27]	< 0,001
Gefäßerkrankungen	256 ^k	31 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	49 (20,0)	161,1 [98,6; -]	0,58 [0,37; 0,91]	0,019
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	256 ^k	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,14 [0,04; 0,48]	0,002
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	256 ^k	15 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	90 (36,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,08; 0,23]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	256 ^k	18 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	42 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,22; 0,67]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	256 ^k	18 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,29; 0,92]	0,025

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f,g}	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Untersuchungen	256 ^k	26 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	55 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,26; 0,67]	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	256 ^k	39 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	59 (24,1)	164,6 [164,6; -]	0,59 [0,39; 0,89]	0,011
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	256 ^k	33 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	18 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [1,02; 3,24]	0,042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	256 ^k	10 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,17; 0,77]	0,008
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	256 ^k	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,05; 0,97]	0,046
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI gesamt	256 ^k	81 (31,6)	45,1 [39,0; 93,1]	245 ^k	59 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,91; 1,78]	0,163
Schwerwiegende AEOSI	256 ^k	18 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,76; 3,61]	0,204
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	256 ^k	21 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	27 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,36; 1,16]	0,142
<p>a: Datenschnitt: 25. Februar 2019.</p> <p>b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.</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: Für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).</p> <p>i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS ≥ 1.</p> <p>j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS ≥ 1.</p> <p>k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS ≥ 1.</p> <p>l: Es werden nur Ereignisse nach SOC mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; 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; SOC: Systemorganklasse</p>								

Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kodierung B)

Im Anwendungsgebiet B wird ausschließlich Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU betrachtet. In der Studie KEYNOTE 048 wurden sowohl Patienten mit PD-L1-Expression als auch Patienten ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung des Anwendungsgebietes B wird gemäß der Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) der für die unter Kodierung B relevanten Studienarme betrachtet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 1-9.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 55,0 % im Interventionsarm und 43,5 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; $p = 0,036$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)***

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 155,6 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; $p = 0,001$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 62,6 Wochen vs. 2,9 Wochen;
HR [95 %-KI]: 0,21 [0,16; 0,28]; $p < 0,001$)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,0 Wochen vs. 8,0 Wochen;
HR [95 %-KI]: 1,31 [1,05; 1,63]; $p = 0,015$)
- Endokrine Erkrankungen
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 2,16 [1,25; 3,72]; $p = 0,006$)
- Erkrankungen des Nervensystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 36,7 Wochen vs. 129,6 Wochen;
HR [95 %-KI]: 1,34 [1,00; 1,79]; $p = 0,049$)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 2,02 [1,17; 3,47]; $p = 0,011$)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; $p = 0,002$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 1,92 [1,26; 2,94]; p = 0,003)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
(Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
HR [95 %-KI]: 1,91 [1,08; 3,38]; p = 0,027)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) zeigt sich in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	242 ⁱ	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235 ⁱ	213 (90,6)	10,4 [9,1; 11,7]	0,65 [0,53; 0,80]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	242 ⁱ	203 (83,9)	7,9 [7,1; 9,3]	235 ⁱ	226 (96,2)	6,9 [6,4; 7,9]	0,68 [0,56; 0,82]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	231 ^j	93 (40,3)	7,5 [4,0; -]	220 ^j	85 (38,6)	7,9 [4,5; -]	1,07 [0,79; 1,44]	0,677
Übelkeit und Erbrechen	231 ^j	67 (29,0)	Nicht erreicht [12,4; -]	220 ^j	54 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,83; 1,70]	0,359
Schmerzen	231 ^j	61 (26,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	220 ^j	44 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,92; 2,02]	0,125

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Atemnot (Dyspnoe)	231 ^j	54 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,00; 2,40]	0,051
Schlaflosigkeit	231 ^j	48 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [1,03; 2,65]	0,036
Appetitverlust	231 ^j	64 (27,7)	Nicht erreicht [12,2; -]	220 ^j	56 (25,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,11 [0,77; 1,60]	0,564
Verstopfung	231 ^j	63 (27,3)	Nicht erreicht [10,6; -]	220 ^j	46 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,77]	0,340
Diarrhö	231 ^j	26 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,40; 1,12]	0,125
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen								
Schmerzen	230 ^j	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	39 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,95; 2,16]	0,088
Schluckprobleme	230 ^j	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	42 (19,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,94 [0,61; 1,45]	0,791
Gefühlsstörungen	230 ^j	73 (31,7)	Nicht erreicht [9,9; -]	220 ^j	60 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,81; 1,61]	0,455
Sprachprobleme	230 ^j	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	56 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,34]	0,663
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	230 ^j	55 (23,9)	Nicht erreicht [12,9; -]	220 ^j	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,79; 1,79]	0,416
Probleme mit Sozialkontakten	230 ^j	46 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	49 (22,3)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,82 [0,54; 1,23]	0,334
Verminderte Sexualität	229 ^j	65 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	67 (30,5)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,86 [0,61; 1,22]	0,404
Zahnprobleme	230 ^j	35 (15,2)	Nicht erreicht [23,7; -]	220 ^j	35 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,34]	0,444
Probleme beim Mundöffnen	230 ^j	38 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,51; 1,26]	0,337
Mundtrockenheit	230 ^j	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,50; 1,12]	0,163
Klebriger Speichel	230 ^j	50 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	45 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,73; 1,65]	0,659
Husten	230 ^j	41 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	40 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,59; 1,42]	0,685
Krankheitsgefühl	230 ^j	48 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	36 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,79; 1,89]	0,372
Schmerzmittleinnahme	230 ^j	23 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	19 (8,6)	Nicht erreicht [14,8; -]	1,10 [0,59; 2,08]	0,763
Nahrungsergänzungs- mitteleinnahme	230 ^j	34 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	38 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,50; 1,28]	0,346
Ernährungssondeneinsatz	230 ^j	22 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	14 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,80; 3,06]	0,192
Gewichtsabnahme	230 ^j	33 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,62; 1,72]	0,917
Gewichtszunahme	230 ^j	54 (23,5)	Nicht erreicht [11,5; -]	220 ^j	54 (24,5)	Nicht erreicht [8,8; -]	0,80 [0,54; 1,18]	0,259
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	232 ^j	62 (26,7)	Nicht erreicht [12,0; -]	220 ^j	62 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,64; 1,29]	0,591

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
EQ-5D VAS (10 Punkte)	232 ^j	54 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,64; 1,38]	0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	231 ^j	62 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	46 (20,9)	13,4 [13,4; -]	1,31 [0,89; 1,93]	0,168
Körperliche Funktion	231 ^j	79 (34,2)	Nicht erreicht [6,9; -]	220 ^j	61 (27,7)	Nicht erreicht [10,9; -]	1,28 [0,91; 1,79]	0,156
Rollenfunktion	231 ^j	75 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	79 (35,9)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,92 [0,66; 1,26]	0,590
Emotionale Funktion	231 ^j	36 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	220 ^j	32 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,63; 1,66]	0,913
Kognitive Funktion	231 ^j	65 (28,1)	Nicht erreicht [23,7; -]	220 ^j	55 (25,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,06 [0,73; 1,53]	0,762
Soziale Funktion	231 ^j	62 (26,8)	Nicht erreicht [12,2; -]	220 ^j	72 (32,7)	Nicht erreicht [6,5; -]	0,77 [0,55; 1,09]	0,141
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	237 ^k	233 (98,3)	0,4 [0,3; 0,6]	245 ^k	244 (99,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,79 [0,66; 0,95]	0,014
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^l	237 ^k	150 (63,3)	13,6 [10,6; 19,0]	245 ^k	121 (49,4)	46,3 [22,6; -]	1,39 [1,09; 1,77]	0,007
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	237 ^k	203 (85,7)	5,0 [3,1; 6,1]	245 ^k	203 (82,9)	4,1 [3,1; 5,3]	1,03 [0,85; 1,26]	0,744
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	237 ^k	82 (34,6)	Nicht erreicht [54,7; -]	245 ^k	67 (27,3)	171,0 [171,0; -]	1,24 [0,90; 1,71]	0,196
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)^l								
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237 ^k	177 (74,7)	6,0 [4,3; 6,1]	245 ^k	157 (64,1)	8,0 [6,0; 11,9]	1,31 [1,05; 1,63]	0,015
Endokrine Erkrankungen	237 ^k	42 (17,7)	Nicht erreicht [100,4; -]	245 ^k	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [1,25; 3,72]	0,006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237 ^k	30 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	57 (23,3)	155,6 [76,1; -]	0,47 [0,30; 0,74]	0,001
Erkrankungen des Nervensystems	237 ^k	105 (44,3)	36,7 [23,0; 110,7]	245 ^k	82 (33,5)	129,6 [49,1; -]	1,34 [1,00; 1,79]	0,049
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237 ^k	86 (36,3)	62,6 [54,0; -]	245 ^k	196 (80,0)	2,9 [2,1; 3,1]	0,21 [0,16; 0,28]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237 ^k	38 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,17; 3,47]	0,011
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Cetuximab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	
	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,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237 ^k	59 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,26; 2,94]	0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237 ^k	35 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	18 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,08; 3,38]	0,027
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237 ^k	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,11; 0,61]	0,002
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI gesamt	237 ^k	63 (26,6)	Nicht erreicht [96,7; -]	245 ^k	59 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,41]	0,935
Schwerwiegende AEOSI	237 ^k	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,52; 2,78]	0,671
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	237 ^k	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	245 ^k	27 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,23; 0,86]	0,015
<p>a: Datenschnitt: 25. Februar 2019.</p> <p>b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.</p> <p>d: Für die Wirksamkeitsempunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsempunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.</p> <p>e: Für die Wirksamkeitsempunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsempunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.</p> <p>g: Für die Sicherheitsempunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).</p> <p>i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS≥1</p> <p>j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS≥1</p> <p>k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS≥1</p> <p>l: Es werden nur Ereignisse nach SOC mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Proportion Score; 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; SOC: Systemorganklasse</p>								

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	ja
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Erstlinienbehandlung als Monotherapie (Kodierung A)

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) 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]: 0,74 [0,61; 0,90]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 12,3 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,3 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte moderat durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 5,3 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,83]; $p = 0,004$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,41; 0,97]; $p = 0,035$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Symptomskala Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,44; 3,55]; $p \leq 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96]; $p = 0,033$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU feststellen. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Patienten zeigt sich unter Pembrolizumab jegliche Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$), die Lebensqualität im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisses gesamt (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,29; 0,42]; $p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,33; 0,51]; $p < 0,001$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,25; 0,60]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) zeigen sich bei 20 SOC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab während nur bei 2 SOC statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab auftreten.

Für die Endpunkte AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko beträchtlich und führt zu jeglicher Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. zu einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen 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. Es ist von einem beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen, da eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder nicht resezierbarer rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es noch nicht gelungen, die Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besserer Anti-Tumoraktivität und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine PD-1-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen. 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.

Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kodierung B)

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) 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]: 0,65 [0,53; 0,80]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU 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 in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

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 deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen** Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; $p = 0,036$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die Lebensqualität im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU vor.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; $p = 0,015$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. zu einer bedeutsamen Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen bei 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 nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder nicht resezierbarer rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es noch nicht gelungen, die Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besserer Anti-Tumoraktivität und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine PD-1-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen. 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 in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen gut 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 der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$), die eine Erstlinientherapie erhalten. 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)

Die Prognose ist bei Patienten mit metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region äußerst ungünstig: Die mediane Überlebenszeit beträgt nur etwa sechs bis neun Monate. Für die meisten Patienten mit metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren ist in der Erstlinientherapie die palliative Chemotherapie der Standard.

Entscheidend für die Wahl der Therapie ist der Leistungs- und Allgemeinzustand des Patienten. Bei Patienten mit gutem Leistungs- und Allgemeinzustand sollte die Erstlinientherapie aus dem gegen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-zielgerichteten Antikörper Cetuximab in Kombination mit 5-FU und einer Platin-basierten Chemotherapie bestehen. Gängig ist die in der EXTREME-Studie verwendete Kombination aus Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU, die eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Kombination aus Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erzielte.

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder nicht resezierbarer rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es jedoch nicht gelungen, die kurze Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besseren Anti-Tumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine PD-1-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Pembrolizumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU steht erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) für die Erstlinienbehandlung erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der gut verträglich und wirksam ist und zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	4.951-5.366
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	4.951-5.366
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Beträchtlich	4.951-5.366
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Erheblich	4.951-5.366

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	21-Tage-Zyklus: 105.107,77 €	21-Tage-Zyklus: 520.388.569,27 € - 564.008.293,82 €
		42-Tage-Zyklus: 98.309,86 €	42-Tage-Zyklus: 486.732.116,86 € - 527.530.708,76 €
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	In Kombination mit Cisplatin + 5-FU: 109.309,08 €	In Kombination mit Cisplatin + 5-FU: 541.189.230,33 € - 586.552.496,45 €
		In Kombination mit Carboplatin + 5-FU: 110.437,93 €	In Kombination mit Carboplatin + 5-FU: 546.778.191,43 € - 592.609.932,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.027.921.347,19 € - 1.114.083.205,21 € ^a ODER
1.033.510.308,29 € - 1.120.140.641,14 € ^b ODER
1.061.577.799,60 € - 1.150.560.790,27 € ^c ODER
1.067.166.760,70 € - 1.156.618.226,20 € ^d
a: Unter Berücksichtigung eines 42-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Cisplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie b: Unter Berücksichtigung eines 42-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Carboplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie c: Unter Berücksichtigung eines 21-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Cisplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie d: Unter Berücksichtigung eines 21-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Carboplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie 5-FU: 5-Fluorouracil

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	21-Tage-Zyklus: 105.107,77 €	21-Tage-Zyklus: 520.388.569,27 € - 564.008.293,82 €
			42-Tage-Zyklus: 98.309,86 €	42-Tage-Zyklus: 486.732.116,86 € - 527.530.708,76 €
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	In Kombination mit Cisplatin + 5-FU: 109.309,08 €	In Kombination mit Cisplatin + 5-FU: 541.189.230,33 € - 586.552.496,45 €
			In Kombination mit Carboplatin + 5-FU: 110.437,93 €	In Kombination mit Carboplatin + 5-FU: 546.778.191,43 € - 592.609.932,38 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stimmt mit der Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation überein.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
1.027.921.347,19 € - 1.114.083.205,21 € ^b ODER 1.033.510.308,29 € - 1.120.140.641,14 € ^c ODER 1.061.577.799,60 € - 1.150.560.790,27 € ^d ODER 1.067.166.760,70 € - 1.156.618.226,20 € ^e
a: Die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stimmt mit der Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation überein. b: Unter Berücksichtigung eines 42-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Cisplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie c: Unter Berücksichtigung eines 42-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Carboplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie d: Unter Berücksichtigung eines 21-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Cisplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie e: Unter Berücksichtigung eines 21-Tage-Zyklus für die Monotherapie und einer Kombination mit Carboplatin + 5-FU für die Kombinationstherapie 5-FU: 5-Fluorouracil; 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 verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	81.852,96 €	405.253.980,21 € - 439.222.956,53 €
		Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	82.981,81 €	410.842.941,31 € - 445.280.392,46 €
B	Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	81.852,96 €	405.253.980,21 € - 439.222.956,53 €

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				
		Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	82.981,81 €	410.842.941,31 € - 445.280.392,46 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die 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).