

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.11.2021

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 – Gesamtpopulation CPS \geq 10.....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
APaT	All-Patients-as-Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-OES18	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18 items
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
irARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Microsatellite Instability-High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TNBC	Triple-negative breast cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH Kontaktperson: Leonie Ruhwinkel Head Market Access Oncology Telefon: 0172 8905384 E-Mail: leonie.ruhwinkel@msd.de
Anschrift:	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01XC18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C15; ICD-10 C16.0
Alpha-ID	I105554, I25397, I30821, I105555, I25398, I30822, I30823, I105556, I25399, I29934, I105557, I29935, I105558, I29936, I110650, I127455, I86636, I25396, I25395, I116506, I129725, I19678, I19684, I127369, I19682, I113992, I19683, I19681, I127370, I109991, I24912, I103100, I104486, I106113, I84965, I108149, I84964, I84963, I110539, I111148, I16785, I16784, I16782, I16783, I24911
ASK: Arzneistoffkatalog; Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24. Juni 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
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
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben ^a .	27.01.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt ^b .	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^c	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer, CRC</i>)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <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 der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „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“, genehmigt am 02.05.2017, wurde der Text aktualisiert.</p> <p>c: 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; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10)	Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit 5-FU
		Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 10: <ul style="list-style-type: none"> • Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Cisplatin in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin
		Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: <ul style="list-style-type: none"> • HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

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

Am 11. September 2020 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2020-B-176) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das zum Zeitpunkt der Antragstellung geplante Anwendungsgebiet „KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen angezeigt“ statt.

Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde eine Einschränkung auf PD-L1-positive Tumoren entschieden. Das Anwendungsgebiet wurde wie folgt zugelassen: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt“.

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

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie:

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)

- b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs; Erstlinientherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Cisplatin in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin

- b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie:

HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin

In der Patientenpopulation b1 (Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs) wurde vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT benannt. Die Geschäftsstelle erläutert, dass hierfür mehrere Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublet- oder Triplet-Chemotherapien geeignet sind. MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT (siehe Tabelle 1-6) und wählt Cisplatin in Kombination mit 5-FU, als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin.

In der Patientenpopulation b2 (Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus) erläutert der G-BA, dass hierfür lediglich Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin als ein geeigneter Komparator erachtet wird.

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)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 590 anhand eines direkten Vergleichs gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU. Dies entspricht der für Teilpopulation a festgelegten zVT und wird ebenso für Teilpopulation b1 als adäquat umgesetzte zVT im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes angesehen.

Abweichend von der Unterteilung der Adenokarzinome des Ösophagus in die Teilpopulationen b1 und b2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse analog zur Zulassungsbegründenden Evidenz zusammengefasst, da eine HER2-Testung für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie nicht vorgesehen war. Aus Sicht von MSD steht dies methodisch im Einklang mit der vom G-BA definierten Teilpopulation b1, da der Anteil der Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie KEYNOTE 590 als unter 20 % anzunehmen ist. Daten für die Teilpopulation b2 gegenüber der vom G-BA vergebenen zVT liegen nicht vor.

Zudem werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a und Teilpopulation b1 gemeinsam in der Gesamtpopulation $CPS \geq 10$ betrachtet. Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie erfolgt entsprechend auf Basis der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590 (siehe auch Abschnitt 4.2.1 in Modul 4).

Der Zulassungsbegründende Datenschnitt (02. Juli 2020) wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden in Abschnitt 4.3 des Moduls 4 ergänzend die Ergebnisse einer weiteren Studie, der Studie KEYNOTE 062, dargestellt. Diese werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.1 in Modul 4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie KEYNOTE 590 zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. 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}
Mortalität								
Gesamtüberleben	186 ^h	124 (66,7)	13,5 [11,1; 15,6]	197 ^h	165 (83,8)	9,4 [8,0; 10,7]	0,62 [0,49; 0,78]	< 0,001
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	186 ^h	153 (82,3)	8,3 [7,2; 9,4]	197 ^h	187 (94,9)	6,4 [5,7; 6,8]	0,53 [0,43; 0,67]	< 0,001
<i>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</i>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	179 ⁱ	125 (69,8)	1,7 [1,2; 2,6]	185 ⁱ	134 (72,4)	1,4 [1,4; 2,1]	0,84 [0,66; 1,08]	0,180
Übelkeit und Erbrechen	179 ⁱ	109 (60,9)	2,8 [2,1; 4,1]	185 ⁱ	114 (61,6)	2,2 [1,9; 3,1]	0,83 [0,64; 1,09]	0,180
Schmerzen	179 ⁱ	96 (53,6)	5,0 [3,6; 7,7]	185 ⁱ	109 (58,9)	3,3 [2,8; 4,1]	0,68 [0,52; 0,91]	0,009
Atemnot (Dyspnoe)	179 ⁱ	68 (38,0)	11,0 [7,2; -]	185 ⁱ	96 (51,9)	4,2 [3,2; 5,6]	0,58 [0,42; 0,80]	< 0,001
Schlaflosigkeit	179 ⁱ	82 (45,8)	8,1 [4,0; 25,3]	185 ⁱ	85 (45,9)	4,9 [3,7; 7,4]	0,90 [0,66; 1,23]	0,513
Appetitverlust	179 ⁱ	105 (58,7)	3,5 [2,6; 4,7]	185 ⁱ	111 (60,0)	3,0 [2,1; 3,7]	0,83 [0,63; 1,09]	0,172
Verstopfung	179 ⁱ	82 (45,8)	4,9 [3,7; -]	185 ⁱ	92 (49,7)	4,1 [3,0; 5,8]	0,86 [0,64; 1,16]	0,313
Diarrhö	179 ⁱ	81 (45,3)	6,9 [3,0; -]	185 ⁱ	66 (35,7)	Nicht erreicht [4,1; -]	1,24 [0,90; 1,72]	0,192
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen								
Essen	178 ⁱ	88 (49,4)	6,7 [4,2; 11,2]	180 ⁱ	92 (51,1)	3,6 [3,3; 5,3]	0,76 [0,57; 1,03]	0,077
Reflux	178 ⁱ	80 (44,9)	8,1 [4,2; 13,2]	180 ⁱ	91 (50,6)	4,4 [3,3; 6,1]	0,75 [0,55; 1,02]	0,062
Schmerzen	178 ⁱ	88 (49,4)	5,0 [3,5; 9,6]	180 ⁱ	93 (51,7)	4,6 [3,9; 5,5]	0,82 [0,61; 1,10]	0,182
Speichelschlucken	178 ⁱ	72 (40,4)	9,6 [4,9; 26,1]	180 ⁱ	80 (44,4)	5,5 [4,0; 12,2]	0,76 [0,55; 1,06]	0,103
Verschlucken	178 ⁱ	66 (37,1)	11,1 [7,8; -]	180 ⁱ	72 (40,0)	6,8 [4,3; 12,2]	0,71 [0,50; 1,01]	0,058
Mundtrockenheit	178 ⁱ	102 (57,3)	3,3 [1,8; 5,1]	180 ⁱ	92 (51,1)	3,0 [2,4; 5,0]	1,18 [0,88; 1,57]	0,271
Geschmackssinn	178 ⁱ	98 (55,1)	2,8 [2,1; 4,4]	180 ⁱ	98 (54,4)	3,3 [2,5; 4,2]	0,99 [0,75; 1,32]	0,952
Husten	178 ⁱ	64 (36,0)	Nicht erreicht [5,8; -]	180 ⁱ	68 (37,8)	7,8 [5,3; -]	0,87 [0,61; 1,23]	0,426
Sprechen	178 ⁱ	60 (33,7)	24,3 [11,1; -]	180 ⁱ	59 (32,8)	Nicht erreicht [5,6; -]	0,93 [0,65; 1,35]	0,720
Dysphagie	178 ⁱ	101 (56,7)	3,0 [2,0; 4,2]	180 ⁱ	105 (58,3)	3,1 [2,5; 3,7]	0,92 [0,70; 1,22]	0,572
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	180 ⁱ	120 (66,7)	3,2 [2,4; 4,1]	183 ⁱ	115 (62,8)	3,0 [2,6; 4,1]	1,02 [0,79; 1,32]	0,886

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. 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}
EQ-5D VAS (10 Punkte)	180 ⁱ	115 (63,9)	3,5 [2,7; 4,2]	183 ⁱ	112 (61,2)	3,3 [2,7; 4,6]	0,98 [0,75; 1,27]	0,860
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	179 ⁱ	106 (59,2)	3,5 [2,1; 4,5]	185 ⁱ	105 (56,8)	3,7 [2,9; 4,8]	1,00 [0,76; 1,31]	0,998
Körperliche Funktion	179 ⁱ	108 (60,3)	3,6 [3,0; 4,4]	185 ⁱ	111 (60,0)	3,0 [2,8; 3,7]	0,93 [0,71; 1,22]	0,593
Rollenfunktion	179 ⁱ	117 (65,4)	2,6 [1,6; 3,6]	185 ⁱ	114 (61,6)	2,4 [2,1; 3,1]	1,03 [0,79; 1,34]	0,824
Emotionale Funktion	179 ⁱ	77 (43,0)	10,1 [5,4; -]	185 ⁱ	85 (45,9)	6,3 [4,2; 8,4]	0,83 [0,60; 1,14]	0,241
Kognitive Funktion	179 ⁱ	106 (59,2)	3,1 [2,7; 4,1]	185 ⁱ	109 (58,9)	3,7 [2,8; 4,3]	0,94 [0,71; 1,23]	0,641
Soziale Funktion	179 ⁱ	101 (56,4)	4,2 [2,9; 5,3]	185 ⁱ	100 (54,1)	3,3 [2,3; 4,2]	0,89 [0,67; 1,18]	0,413
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	185 ^j	106 (57,3)	27,1 [16,3; 45,9]	193 ^j	109 (56,5)	28,0 [19,1; 46,4]	0,97 [0,74; 1,26]	0,801
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	185 ^j	163 (88,1)	4,4 [3,1; 6,3]	193 ^j	163 (84,5)	6,1 [3,9; 8,7]	1,05 [0,84; 1,31]	0,658
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	185 ^j	46 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	193 ^j	40 (20,7)	Nicht erreicht [71,3; -]	1,15 [0,75; 1,75]	0,531
<p>a: Datenschnitt: 02. Juli 2020</p> <p>b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: ITT Population mit PD-L1 CPS \geq 10</p> <p>i: Anzahl der Patienten: FAS Population mit PD-L1 CPS \geq 10, Patienten mit Werten zu Baseline</p> <p>j: Anzahl der Patienten: APaT Population mit PD-L1 CPS \geq 10</p> <p>APaT: All-Patients-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18 items; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10)	Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: Ja
		Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 10: Ja
		Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: Nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

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)

Teilpopulation a und b1

Entsprechend der zulassungsbegründenden Evidenz erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie basierend auf der Gesamtpopulation CPS \geq 10 der Studie KEYNOTE 590. Diese umfasst die vom G-BA definierten Teilpopulationen a und b1 mit Einschränkung auf CPS \geq 10 gemäß des zugelassenen Anwendungsgebietes. Eine mögliche Effektmodifikation für das Merkmal Histologie liegt für die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vor. Dies stützt das Vorgehen, von der Gesamtpopulation CPS \geq 10 der Studie KEYNOTE 590 den Zusatznutzen abzuleiten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,001$) für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 38 %.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,67]; $p < 0,001$) für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,91]; $p = 0,009$), sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-OES18) bzw. um mindestens 7 und 10 Punkte (EQ-5D VAS) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) in den Funktionsskalen und dem Globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT. Auch wenn formal ein Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen ist, zeigen die Ergebnisse keine Unterschiede durch die Hinzunahme von Pembrolizumab als dritte aktive Wirksubstanz zu Cisplatin und 5-FU, was als positiv zu erachten ist.

Nebenwirkungen

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt, welche nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden, zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,57]; $p = 0,018$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU, allerdings zeigen sich bei der Betrachtung der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab zu der Chemotherapie, Cisplatin in Kombination mit 5-FU, zu keiner Häufung von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) kommt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Teilpopulation b2

Für die vom G-BA definierte Teilpopulation b2 liegt keine mit der zVT vergleichende Studie vor, weshalb keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen getroffen werden können.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10).

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard führt die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zu einer klinisch relevanten und bisher nicht erreichten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reduktion des Sterberisikos, sowie Vorteilen in der Morbidität bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil, ohne Zunahme schwerer Nebenwirkungen und bei vergleichbarer Lebensqualität. Besonders bemerkenswert ist hierbei der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer spielt vor allem aufgrund des aggressiven und progredienten Charakters der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Rolle. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU können zudem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Es zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine deutliche Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Zudem zeigt sich in den Symptomskalen Schmerzen und Dyspnoe eine deutliche Verbesserung unter Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Darüber hinaus ergeben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den weiteren Symptomskalen, sowie hinsichtlich des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies lässt darauf schließen, dass – trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse – die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu Cisplatin in Kombination mit 5-FU nicht negativ beeinflusst werden.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zur zVT eine wirksame und effektive Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) darstellt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach dem 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinienbehandlung. Da sich das vorliegende Anwendungsgebiet nicht auf kurativ behandelbare Erkrankungen bezieht, werden bei der Zielpopulation nur Patienten im metastasierenden Stadium berücksichtigt. Zur Bestimmung der Teilpopulationen in der Zielpopulation erfolgt eine Unterteilung der Erkrankung auf Plattenepithelkarzinome CPS \geq 10 (Teilpopulation a), HER2-negative Adenokarzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 10 (Teilpopulation b1) und HER2-positives Adenokarzinom des Ösophagus CPS \geq 10 (Teilpopulation b2).

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)

Ösophaguskarzinome sind gekennzeichnet durch einen aggressiven klinischen Verlauf und eine ungünstige Prognose. Bei Patienten mit rezidivierendem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom ist eine Heilung nicht möglich. Auch intensive Therapieschemata können nur bei 10 %-15 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen hervorrufen oder das mediane Überleben über ein Jahr hinaus verlängern. Durch das schnelle Fortschreiten der Erkrankung verschlechtern sich Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität rasch.

Für den Großteil der Patienten stellt eine palliative systemische Chemotherapie den Behandlungsstandard dar. Zentrale Ziele sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Linderung der auftretenden Krankheitssymptome, eine Verzögerung des Auftretens weiterer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome sowie die Aufrechterhaltung einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Wirkstoffe werden dabei individuell in Kombinationstherapien eingesetzt, da aufgrund des Histologiebefundes (Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom) sowie der individuellen Patientencharakteristika keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden kann.

Auch die Verfügbarkeit von zielgerichteten Therapien ist begrenzt. In Deutschland ist bislang nur Ramucirumab alleine oder in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Zweitlinie zugelassen.

Nach derzeitigem Kenntnisstand führt Pembrolizumab zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie einem dauerhaften Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit. Pembrolizumab ist somit ein vielversprechender neuer und zielgerichteter Ansatzpunkt für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinomen oder HER2-negativen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs ohne vorherige Therapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10)	<p>Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: 169-278</p> <p>Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 10: 345-475</p> <p>Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS \geq 10: 21-52</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10)	Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS \geq 10:	Erheblich	169-278
		Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 10:		345-475
		Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS \geq 10:	Zusatznutzen nicht belegt	21-52
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	104.013,66 €-112.156,06 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)	S-1 + Cisplatin ^c	Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10	8.376,16 €
		Capecitabin + Cisplatin ^c		6.378,48 €
		Capecitabin + Oxaliplatin ^c	Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10	16.908,18 €
		5-FU + Cisplatin ^{b,c}		13.778,80 €
		5-FU + Folinsäure + Cisplatin ^c	Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10	12.408,91 €
		5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO) ^c		25.675,14 €
		5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (mFOLFOX) ^c		32.183,23 €
		5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT) ^c		14.269,54 €
		5-FU + Cisplatin + Docetaxel ^c		33.164,66 €
		Epirubicin + Cisplatin + 5-FU ^c		22.341,70 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU ^c		27.409,66 €
		Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin ^c		5.588,93 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin ^c		10.656,89 €
		Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU ^d		51.037,22 €
Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin ^d	48.485,39 €			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Teilpopulation a)</p> <p>c: Für Patienten mit HER2-negativem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (Teilpopulation b1)</p> <p>d: Für Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Adenokarzinom des Ösophagus (Teilpopulation b2)</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

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. Der Patientenpass 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln, sofern Sie klinisch profitieren.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von 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, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

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