

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: 10.12.2021

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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	34

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: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil: Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.....	18
Tabelle 1-8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoprofil: Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.....	19
Tabelle 1-9: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 581/CLEAR	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Übersicht der positiven und negativen Effekte in der vorliegenden Nutzenbewertung	26
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined positive Score (Kombinierter positiver Score)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch Repair Deficient (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EAU	European Association of Urology
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
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
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
irARs	Immune-Related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
ITC	Indirect Treatment Comparison
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
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
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visual Analogue Scale (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 1-2) 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: 0049 (172) 890 53 84 E-Mail: leonie.ruhwinkel@msd.de
Anschrift:	Levelingstr. 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-C64
Alpha-ID	I66606, I110002, I23111, I19879, I105362, I127444, I127450, I23106, I23107, I23105, I24283, I66287, I24279, I127446, I127448, I24284, I24280, I24281, I117250, I92841, I127445, I130111, I125388, I19875, I23103, I23109, I127443, I66288, I127442, I19181, I23104, I19878, I19515, I69801, I19873, I19874, I19877, I20429, I24282, I19876, I127447, I119473, I104921, I19514, I97149, I127449, I23108, I23110
ASK: Arzneistoffkatalog; 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; RCC: Nierenzellkarzinom	

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 Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen 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 infrage 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 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)	
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 (renal cell carcinoma, RCC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)	
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
Ösophaguskarzinom	
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 (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2021
Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC)	
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] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: 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 infrage kommt, angezeigt</p> <p>c: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt</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; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; 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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Teilpopulation a): Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
		Teilpopulation b): Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</u> oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung 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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0):

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

MSD folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im vorliegenden Dossier wird insofern der Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sunitinib geführt und die vom G-BA bestimmte zVT „**Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib**“ umgesetzt.

Gleichzeitig sieht MSD Sunitinib neben der vom G-BA benannten zVT weiterhin als relevante Therapieoption an und berücksichtigt bei der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier ebenfalls die direkt vergleichende Evidenz von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Neben den vom G-BA benannten Optionen der zVT wird Sunitinib in den nationalen und internationalen Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als geeignete Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen. Sunitinib hat also nach wie vor einen relevanten therapeutischen Stellenwert in der klinischen Praxis.

Sunitinib wurde als Vergleichstherapie in den meisten klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet und wurde auch seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie KEYNOTE 581/CLEAR stellte Sunitinib die allgemein anerkannte Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entsprechend ist aus Sicht von MSD zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib somit auch der Vergleich gegenüber Sunitinib nicht außer Acht zu lassen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stehen in Form eines indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie der Studie KEYNOTE 581/CLEAR im Vergleich gegenüber Sunitinib zur Verfügung.

Nachfolgend werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs und die Einzelstudienresultate der Studie KEYNOTE 581/CLEAR dargestellt. Abschließend erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in der Gesamtschau und unter Einbeziehung der zuvor beschriebenen Evidenz.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Zur Identifikation von Studien für die Teilpopulationen a) und b) im relevanten Anwendungsgebiet, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eignen, wurde eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt. Hierbei wurden die Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 identifiziert.

Die Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 sind bezüglich Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich und somit generell für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Auf Endpunktebene erfüllt jedoch nur der Endpunkt Gesamtüberleben die Anforderungen an die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib versus Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (siehe hierzu Modul 4.2). Im Nachfolgenden wird der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation a)

Tabelle 1-7: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil: Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Studie: KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib ^b	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib ^c	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Pembrolizumab + Axitinib	
	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
Gesamtüberleben	1,15 [0,55; 2,40]	1,06 [0,60; 1,86]	1,08 [0,43; 2,75]	0,867

a: Datenschnitt: 28. August 2020 (KEYNOTE 581/CLEAR); 06. Januar 2020 (KEYNOTE 426)
b: KEYNOTE 581/CLEAR
c: KEYNOTE 426
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Region (West-Europa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und MSKCC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Region West-Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) und IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
f: Indirekter Vergleich nach Bucher
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich nach Bucher zeigt sich für Patienten mit günstigem Risikoprofil kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Hazard Ratio [HR]: 1,08; 95%-KI: [0,43; 2,75]; p = 0,867). Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Teilpopulation a) ist somit als **nicht belegt** anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation b)

Tabelle 1-8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoprofil: Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Studie: KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib ^b	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib ^c	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Pembrolizumab + Axitinib	
	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
Gesamtüberleben	0,58 [0,42; 0,80]	0,63 [0,50; 0,81]	0,91 [0,61; 1,37]	0,666

a: Datenschnitt: 28. August 2020 (KEYNOTE 581/CLEAR); 06. Januar 2020 (KEYNOTE 426)
b: KEYNOTE 581/CLEAR
c: KEYNOTE 426
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Region (West-Europa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und MSKCC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Region West-Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) und IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
f: Indirekter Vergleich nach Bucher
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich nach Bucher zeigt sich für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (HR: 0,91; 95%-KI: [0,61; 1,37]; p = 0,666). Das Hazard Ratio zeigt jedoch einen numerischen und klinisch relevanten Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Letztendlich ist trotz des klinisch relevanten Vorteils aus statistischer Sicht ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Teilpopulation b) als **nicht belegt** anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 581/CLEAR

Die Studie KEYNOTE 581/CLEAR ist eine offene, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Sunitinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Rest der Welt) und MSKCC-Risikogruppe (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige).

Die Studie KEYNOTE 581/CLEAR berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Da in der Studie KEYNOTE 581/CLEAR bezüglich der Teilpopulationen a) und b) keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen vorliegen, kann von einem homogenen Effekt in beiden Teilpopulationen ausgegangen werden. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte auf Basis der Studienpopulation zusammengefasst. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-9.

Tabelle 1-9: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 581/CLEAR

Studie: KEYNOTE 581/CLEAR ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	355	80 (22,5)	Nicht erreicht [33,6; -]	357	101 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,49; 0,88]	0,005
Gesamtüberleben (OS-Update, 31. März 2021)	355	105 (29,6)	Nicht erreicht [41,5; -]	357	122 (34,2)	Nicht erreicht [38,4; -]	0,72 [0,55; 0,93]	0,012
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	355	156 (43,9)	30,6 [24,3; -]	357	238 (66,7)	10,9 [9,4; 12,3]	0,40 [0,33; 0,50]	< 0,001
<i>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</i>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	329	279 (84,8)	1,41 [0,92; 1,51]	320	265 (82,8)	1,38 [0,82; 1,41]	0,93 [0,78; 1,10]	0,392
Übelkeit und Erbrechen	329	241 (73,3)	4,86 [4,17; 6,28]	320	203 (63,4)	3,68 [2,83; 4,86]	0,96 [0,80; 1,16]	0,702
Schmerzen	330	271 (82,1)	1,64 [1,45; 2,14]	320	240 (75,0)	2,27 [2,10; 3,38]	1,09 [0,91; 1,30]	0,359
Atemnot (Dyspnoe)	329	190 (57,8)	9,04 [5,62; 11,73]	319	189 (59,2)	4,86 [3,55; 7,52]	0,79 [0,64; 0,97]	0,024
Schlaflosigkeit	328	217 (66,2)	4,90 [3,52; 6,44]	320	184 (57,5)	4,40 [3,45; 7,00]	1,01 [0,83; 1,23]	0,925
Appetitverlust	329	251 (76,3)	4,21 [3,48; 4,99]	320	233 (72,8)	2,10 [1,45; 3,48]	0,81 [0,68; 0,97]	0,024
Verstopfung	329	192 (58,4)	7,20 [5,55; 12,81]	320	166 (51,9)	7,52 [5,55; 11,70]	0,96 [0,78; 1,19]	0,726
Diarrhö	329	266 (80,9)	3,55 [2,92; 4,80]	320	232 (72,5)	3,48 [2,79; 3,55]	0,87 [0,73; 1,04]	0,134

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 581/CLEAR ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte des FKSI-DRS								
FKSI-DRS (3 Punkte)	330	265 (80,3)	2,10 [1,48; 2,79]	317	218 (68,8)	2,79 [2,10; 3,52]	1,13 [0,94; 1,35]	0,194
FKSI-DRS (4 Punkte)	330	240 (72,7)	3,55 [2,79; 4,83]	317	194 (61,2)	4,21 [3,48; 5,59]	1,10 [0,91; 1,33]	0,335
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	332	246 (74,1)	2,17 [1,48; 2,83]	315	246 (78,1)	2,10 [1,45; 2,76]	0,83 [0,70; 1,00]	0,048
EQ-5D VAS (10 Punkte)	332	242 (72,9)	2,17 [1,87; 2,89]	315	237 (75,2)	2,14 [1,71; 2,83]	0,87 [0,72; 1,04]	0,125
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	330	255 (77,3)	2,76 [1,68; 3,48]	320	242 (75,6)	2,10 [1,45; 2,79]	0,88 [0,74; 1,06]	0,177
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	329	236 (71,7)	3,52 [2,83; 4,93]	320	228 (71,3)	2,92 [2,14; 4,17]	0,82 [0,68; 0,98]	0,033
Rollenfunktion	329	254 (77,2)	2,10 [1,45; 2,79]	320	245 (76,6)	2,14 [1,45; 2,83]	0,94 [0,79; 1,12]	0,507
Emotionale Funktion	330	189 (57,3)	10,38 [6,67; 15,67]	320	158 (49,4)	8,51 [5,16; 15,08]	0,94 [0,76; 1,17]	0,601
Kognitive Funktion	330	232 (70,3)	3,48 [2,79; 4,90]	320	199 (62,2)	3,68 [3,02; 4,90]	1,04 [0,86; 1,26]	0,705
Soziale Funktion	330	247 (74,8)	2,79 [2,10; 3,48]	320	224 (70,0)	2,83 [2,10; 3,52]	0,97 [0,81; 1,17]	0,772
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	352	178 (50,6)	92,4 [63,0; 116,7]	340	113 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [1,11; 1,78]	0,005
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	352	290 (82,4)	10,4 [7,9; 14,1]	340	244 (71,8)	12,0 [9,1; 14,9]	1,08 [0,91; 1,28]	0,377
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	352	131 (37,2)	156,0 [113,9; -]	340	49 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [1,53; 2,95]	< 0,001
a: Datenschnitt: 28. August 2020; Zusätzlich werden die Ergebnisse des OS Updates vom 31. März 2021 für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt								
b: Anzahl der Patienten: Für Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod) Intention-To-Treat Population, für patientenberichtete Endpunkte Full-Analyses-Set Population und für Sicherheitsendpunkte All-Participants-As-Treated Population								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
e: Für die Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) und patientenberichtete Endpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und MSKCC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig); Wald Konfidenzintervall								
f: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS: Gesamtüberleben; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 28. August 2020) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,88]; $p = 0,005$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 34 %.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 31. März 2021 (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,55; 0,93]; $p = 0,012$) sind konsistent zu den Ergebnissen des Datenschnitts vom 28. August 2020.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,33; 0,50]; $p < 0,001$) von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib behandelt wurden, bei 30,6 Monaten und bei Patienten, die Sunitinib erhalten haben, bei 10,9 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 ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib.

Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Atemnot (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,97]; $p = 0,024$) und Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,68; 0,97]; $p = 0,024$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib. 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 klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte beim FKSI-DRS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied

Für den Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bei der VAS des EQ-5D ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,70; 1,00]; $p = 0,048$). Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) 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 den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30)

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Funktionsskala Körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 0,98]; $p = 0,033$). Alle anderen Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,40 [1,11; 1,78]; $p = 0,005$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 2,12 [1,53; 2,95]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtfazit

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wie folgt (Tabelle 1-11):

Tabelle 1-11: Übersicht der positiven und negativen Effekte in der vorliegenden Nutzenbewertung

	Positive Effekte	Negative Effekte
Pembrolizumab/Lenvatinib im Vergleich zu Pembrolizumab/Axitinib		
Indirekter Vergleich Teilpopulation a)	Es zeigten sich weder negative noch positive statistisch signifikante Unterschiede	
Indirekter Vergleich Teilpopulation b)	Es zeigten sich weder negative noch positive statistisch signifikante Unterschiede, jedoch ein numerisch und klinisch relevanter Vorteil	
Pembrolizumab/Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib		
KEYNOTE 581/CLEAR	Gesamtüberleben Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Atemnot (Dyspnoe) Appetitverlust EQ-5D VAS (7 Punkte) Körperliche Funktion	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala		

Im indirekten Vergleich zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib weder negative noch positive statistisch signifikante Unterschiede im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch ein numerisch und klinisch relevanter Vorteil in der Teilpopulation b).

In der Studie KEYNOTE 581/CLEAR zeigt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet. Insbesondere die beobachtete erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und die damit einhergehende Senkung des Sterberisikos spiegeln den therapielevanten Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib wider. Für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom spielen neben dem Überleben auch die Linderung der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität eine große Rolle. Hierbei können signifikante therapeutische Effekte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität gezeigt werden. Auch die Notwendigkeit einer Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Belastung für den Patienten darstellt, konnte unter Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib statistisch signifikant hinausgezögert werden. Im Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Sunitinib zeigen sich – wie im Vergleich einer Kombinationstherapie mit einer Monotherapie zu erwarten – Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 581/CLEAR steht im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen aus vorhergehenden Studien und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Zudem spiegeln sich die beobachteten Nachteile im Vergleich der Nebenwirkungen nicht in der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität wider.

Zusammenfassend zeigen sich bei der Betrachtung des indirekten Vergleichs weder positive noch negative statistisch signifikante Unterschiede von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und somit kein Zusatznutzen. Dennoch sollten in der Gesamtschau auch die erheblichen und patientenrelevanten Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib aus der Studie KEYNOTE 581/CLEAR berücksichtigt werden, zumal Sunitinib in nationalen und internationalen Leitlinien als geeignete Therapieoption empfohlen wird, in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde und zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie KEYNOTE 581/CLEAR die allgemein anerkannte Standardtherapie darstellte. Demnach wird unter Abwägung der gesamten vorgelegten Evidenz aus indirektem und direktem Vergleich für beide Teilpopulationen a) und b) ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

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 für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie.

Die Zielpopulation umfasst somit sowohl Patienten, die eine Erstdiagnose in Stadium IV erhielten, als auch solche, die nach einer Erstdiagnose in Stadium I-III rezidierten und somit in das Stadium IV progredierten. 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 Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt stadienabhängig. Über 80 % aller Patienten mit Nierenzellkarzinomen werden in lokal begrenzten Stadien (Stadium I-III) diagnostiziert und mittels Nephrektomie kurativ behandelt. Im Vergleich zu Patienten in lokal begrenzten Stadien rücken bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Stadium IV) systemische Therapien in den Vordergrund.

Die klassische Chemotherapie sowie die unspezifische Immuntherapie (sogenannte Zytokinäre) sind für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da sie in dieser Indikation nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert, dennoch ist die Prognose vor allem vom zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 98,2 % im Union for International Cancer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Control (UICC)-Stadium I über 89,0 % im Stadium II und 73,2 % im Stadium III nur noch auf 17,9 % im Stadium IV ab.

Mit der aktuellen Entwicklung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren stehen verschiedene Therapieoptionen in der Erstlinientherapie zur Auswahl. Durch den Einsatz der Checkpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien hat sich die Überlebensprognose für Patienten mit Nierenzellkarzinom bereits deutlich verbessert. Trotz allem erreicht nur ein geringer Anteil der Patienten eine langfristige komplette Remission und bei vielen Patienten ist die Erkrankung weiterhin progredient. Entsprechend besteht nach wie vor ein großer medizinischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, mit dem Ziel möglichst allen Patienten eine (komplette) Langzeitremission zu ermöglichen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist am 15. November 2021 ein Immun-Checkpoint-Inhibitor in einer weiteren Kombination zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen zugelassen worden.

In der Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 581/CLEAR lag für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bereits zur dritten Interimsanalyse eine signifikante Verlängerung für Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber Sunitinib vor.

Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine im Vergleich zu Sunitinib wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms darstellt. Aufgrund der überzeugenden Studiendaten wird in den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib bereits zur Erstlinienbehandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen. Durch diese Empfehlungen ist bereits der aktuelle Stellenwert der Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib in der Therapielandschaft ersichtlich.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie somit eine weitere, gut verträgliche und äußerst wirksame Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Gesamte Zielpopulation 2.243 - 3.761
		Teilpopulation a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) 307 - 718
		Teilpopulation b) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) 1.795 - 3.280
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: 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 fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2.243 - 3.761
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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 1-14 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 1-14: 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 fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Pembrolizumab + Lenvatinib 134.761,47 € - 135.443,99 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 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)

Tabelle 1-15: 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 fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{b,c}	147.256,91 € - 147.939,42 €
		Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^d	131.383,15 €
		Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ^{c,d}	99.442,41 € - 104.763,72 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) c: Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) d: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Anwendung in Kombination mit Lenvatinib sollte gegebenenfalls die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln unterbrochen werden. Lenvatinib sollte unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgesetzt werden, entsprechend den Anweisungen zur Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab in der SmPC von Lenvatinib. Dosisreduktionen von KEYTRUDA werden nicht empfohlen.

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 zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs 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, sodass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden.

Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® 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/das gesamte medizinische 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 irARs zu ermöglichen.