

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: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

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 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 826.....	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Alpha-ID	Alphabethisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Kolorektalkarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EC	Endometriumkarzinom
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ CX24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 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
KI	Konfidenzintervall
KN	Keynote
MSI-H	Microsatellite Instability - High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (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)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
TPS	Tumor Proportion Score
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 5384 Email: 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:	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 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:	L01FF02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	C53
Alpha-ID	I23916, I105360, I104502, I102266, I103096, I23917, I110395, I23846, I102157, I23847, I23845, I102267, I102269, I104503, I102090, I102268, I108631, I16815, I127395, I127396, I112792, I17012, I102158, I102159, I23128, I17011, I127398, I23132, I17014, I17010, I30750, I23129, I17013, I112025, I23131, I116427, I20284, I20285, I23130
ASK: Arzneistoffkatalog; Alpha-ID: Alphanumerisches 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 Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CPS: Combined Positive Score; 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 Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	22.06.2022
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.06.2022
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 (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 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 ≥ 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. ^c	27.01.2017
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. ^d	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). ^e	06.07.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
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
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
<u>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</u>	
<i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i> KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <i>Nicht-kolorektale Karzinome</i> KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom 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. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.^f 	22.06.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ösophaguskarzinom	
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).	24.06.2021
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.05.2022
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 (<i>endometrial carcinoma, EC</i>)	
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

Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).

a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“

b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

c: 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.“

d: 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 in Frage kommt, angezeigt.“

e: 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.“

f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom 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.
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“

Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete:

„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.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war ein Kommentar des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.

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

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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	<p>Patientengruppe a) Erstlinie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel \pm Bevacizumab</u> - <u>Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel \pm Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)</u> - Cisplatin in Kombination mit Topotecan - Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen) - Paclitaxel in Kombination mit Topotecan \pm Bevacizumab (nur für Patientinnen die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p>Patientengruppe b)</p> <p>Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom).
<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>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 22. Dezember 2021 fand ein Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beratungsgespräch (G-BA Beratungsanforderung 2021-B-366) statt. Das der Beratung zugrunde gelegte, geplante Anwendungsgebiet lautete „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen angezeigt“. Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Der G-BA wies in der Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine Operation und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung in einer palliativen Therapiesituation erfolgt. Somit kommen nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen nicht als zVT in Betracht. Der Einsatz der Resektion und / oder Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

Entsprechend den Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen der medizinischen Fachgesellschaften kann festgestellt werden, dass im Rahmen einer medikamentösen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

palliativen Therapie des Zervixkarzinoms eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie einen Therapiestandard darstellt.

Dabei wird empfohlen primär Cisplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie einzusetzen. Cisplatin kann allerdings durch Carboplatin ersetzt werden, beispielsweise bei Cisplatin-vorbehandelten Patientinnen oder bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin.

Bevacizumab sollte simultan zur palliativen Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Topotecan verabreicht werden.

Die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab werden in den Leitlinien empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Der G-BA erachtet folgende Wirkstoffe als adäquate Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind).

Am 27. April 2022 informierte der G-BA MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) schriftlich über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Pembrolizumab zur Behandlung des Zervixkarzinoms (Beratungsanforderung 2022-B-083-z, 2021-B-366).

Demnach hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge der Veröffentlichung des Zulassungstextes geändert und wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) mit Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 exprimieren; Erstlinie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hier erfolgte erneut der Hinweis, dass folgende Wirkstoffe als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet werden:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignet)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für platin-haltige Chemotherapie ungeeignete Patientinnen).

Vor dem Hintergrund der vielfältigen empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht. Die Auswahl der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Während die im Schreiben vom 27. April 2022 aufgeführte Patientengruppe a) mit der bereits in den Beratungsgesprächen diskutierten Erstlinienbehandlung übereinstimmt, wurde die Patientengruppe b) ergänzt:

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS \geq 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren folgende Monotherapien erachtet:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom).

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht. Die Auswahl der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

MSD folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA hinsichtlich Patientengruppe a), der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierendem Zervixkarzinoms für Patientinnen, deren Tumore PD-L1 mit $\text{CPS} \geq 1$ exprimieren. Im vorliegenden Dossier erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab für die Erstlinientherapie gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Therapieoptionen „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel \pm Bevacizumab“ sowie „Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel \pm Bevacizumab“ (siehe Modul 4 A). Damit liegt mit der Studie KEYNOTE 826 die geforderte Multikomparator-Studie vor, in der dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren, hier konkret vier Therapieoptionen, zur Verfügung steht.

Für die neu hinzugekommene Patientengruppe b) liegt kein Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber den Monotherapien vor, die vom G-BA als adäquate Komparatoren in einer klinischen Studie erachtet werden. MSD weist darauf hin, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht. Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich.

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)

Patientengruppe a) Erstlinie

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 826 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 826 ist eine doppelt verblindete, multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) ± Bevacizumab gegenüber der Therapie mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab betrachtet und erfüllt somit die vom G-BA bestimmte zVT. In der Studie KEYNOTE 826 wurden sowohl Patientinnen mit PD-L1-Expression als auch Patientinnen ohne PD-L1-exprimierende Tumore eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung ausschließlich die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) betrachtet und erfüllt somit die vom G-BA bestimmte Patientenpopulation der Patientengruppe a). Ein Großteil (81,2 %) der Patientinnen ($\text{PD-L1 CPS} \geq 1$) erhielt Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab. Diese Therapiewahl des Arztes wurde mehrheitlich getroffen, weil die Patientinnen ($\text{PD-L1 CPS} \geq 1$) bereits eine Cisplatin Vortherapie, welche laut Einschlusskriterien nur als radiosensibilisierendes Mittel im Rahmen einer Radiochemotherapie erlaubt war, erhalten haben (46,9 %) oder eine dokumentierte medizinische Rationale gegen eine Therapie mit Cisplatin spricht (18,8 %). 85 von den 548 randomisierten Patientinnen ($\text{PD-L1 CPS} \geq 1$) (15,5 %) hatten weder eine Cisplatin Vortherapie noch eine dokumentierte medizinische Rationale gegen eine Therapie mit Cisplatin.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja vs. Nein) und PD-L1 Status (CPS < 1 vs. $1 \leq$ CPS < 10 vs. CPS \geq 10) in die zwei Studienarme.

Es liegen Ergebnisse des zulassungs begründeten Datenschnitts vor (03. Mai 2021).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 826

Studie: KEYNOTE 826 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b			Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	273 ⁱ	118 (43,2)	Nicht erreicht [19,8; -]	275 ⁱ	154 (56,0)	16,3 [14,5; 19,4]	0,64 [0,50; 0,81]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	273 ⁱ	147 (53,8)	17,1 [14,8; 22,3]	275 ⁱ	200 (72,7)	11,5 [10,1; 12,7]	0,57 [0,46; 0,71]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	246 ^j	159 (64,6)	3,7 [2,8; 4,6]	253 ^j	151 (59,7)	3,6 [2,9; 4,9]	1,06 [0,85; 1,33]	0,613
Übelkeit und Erbrechen	246 ^j	170 (69,1)	2,9 [2,4; 3,7]	253 ^j	171 (67,6)	2,7 [2,1; 3,9]	0,99 [0,80; 1,22]	0,912
Schmerzen	246 ^j	155 (63,0)	4,5 [3,4; 5,8]	253 ^j	164 (64,8)	3,4 [2,3; 4,7]	0,94 [0,76; 1,18]	0,607
Atemnot (Dyspnoe)	246 ^j	164 (66,7)	3,6 [2,8; 4,6]	253 ^j	140 (55,3)	6,2 [3,6; 8,3]	1,30 [1,03; 1,63]	0,025
Schlaflosigkeit	246 ^j	141 (57,3)	5,5 [3,7; 7,6]	253 ^j	137 (54,2)	6,3 [4,9; 8,7]	1,08 [0,85; 1,36]	0,544
Appetitverlust	246 ^j	144 (58,5)	5,5 [4,2; 8,3]	253 ^j	139 (54,9)	5,9 [4,5; 7,6]	0,99 [0,78; 1,25]	0,925
Verstopfung	246 ^j	142 (57,7)	4,1 [2,2; 6,9]	253 ^j	148 (58,5)	4,7 [3,0; 7,0]	0,99 [0,78; 1,25]	0,924
Diarrhö	246 ^j	146 (59,3)	4,2 [2,9; 7,0]	253 ^j	131 (51,8)	6,5 [4,9; 9,9]	1,21 [0,95; 1,54]	0,116
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen								
Symptomerleben	244 ^j	70 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	251 ^j	63 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,74; 1,46]	0,831
Lymphödem	244 ^j	123 (50,4)	9,7 [6,3; 17,4]	251 ^j	112 (44,6)	11,1 [6,2; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,654
Periphere Neuropathie	244 ^j	207 (84,8)	1,4 [1,0; 1,6]	251 ^j	197 (78,5)	1,7 [1,4; 2,1]	1,22 [1,00; 1,49]	0,049
Menopausale Symptome	244 ^j	134 (54,9)	5,5 [3,0; 9,1]	251 ^j	126 (50,2)	6,9 [5,0; 12,1]	1,14 [0,89; 1,46]	0,285

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 826 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b			Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,h}
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	234 ^j	73 (31,2)	Nicht erreicht [-; -]	244 ^j	65 (26,6)	Nicht erreicht [16,3; -]	1,02 [0,73; 1,43]	0,918
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (15 Punkte)	248 ^j	116 (46,8)	14,7 [8,0; -]	254 ^j	133 (52,4)	7,3 [5,0; 13,1]	0,76 [0,59; 0,98]	0,034
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	246 ^j	156 (63,4)	4,1 [3,1; 6,3]	253 ^j	172 (68,0)	3,5 [2,8; 4,6]	0,85 [0,68; 1,06]	0,149
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	246 ^j	135 (54,9)	6,9 [5,0; 9,3]	253 ^j	136 (53,8)	7,0 [5,0; 10,5]	0,99 [0,78; 1,26]	0,942
Rollenfunktion	246 ^j	189 (76,8)	2,1 [1,5; 2,9]	253 ^j	188 (74,3)	2,8 [2,1; 3,3]	1,00 [0,81; 1,23]	0,983
Emotionale Funktion	246 ^j	130 (52,8)	6,9 [5,4; 12,9]	253 ^j	128 (50,6)	7,0 [5,7; 13,9]	1,02 [0,80; 1,31]	0,860
Kognitive Funktion	246 ^j	180 (73,2)	2,8 [2,1; 3,8]	253 ^j	166 (65,6)	3,5 [2,8; 4,4]	1,10 [0,89; 1,36]	0,394
Soziale Funktion	246 ^j	173 (70,3)	2,8 [2,1; 4,1]	253 ^j	163 (64,4)	3,5 [2,7; 4,2]	1,12 [0,90; 1,39]	0,322
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen								
Sexuelle Aktivität	236 ^j	41 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	248	33 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,73; 1,85]	0,520
Sexueller Genuss	109 ^j	23 (21,1)	Nicht erreicht [16,8; -]	115	17 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,72; 2,62]	0,339
Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	112 ^j	23 (20,5)	Nicht erreicht [19,8; -]	118	31 (26,3)	Nicht erreicht [11,6; -]	0,83 [0,48; 1,45]	0,520
Körperbild	244 ^j	131 (53,7)	5,4 [4,1; 11,8]	251	137 (54,6)	5,6 [3,3; 7,3]	0,94 [0,74; 1,19]	0,591
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	272 ^k	137 (50,4)	68,6 [31,3; -]	275 ^k	117 (42,5)	Nicht erreicht [57,4; -]	1,20 [0,94; 1,54]	0,148
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	272 ^k	222 (81,6)	9,1 [7,1; 11,4]	275 ^k	206 (74,9)	11,9 [9,1; 13,4]	1,19 [0,99; 1,44]	0,067
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	272 ^k	106 (39,0)	Nicht erreicht [66,1; -]	275 ^k	69 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [1,14; 2,09]	0,005
a: Datenschnitt: 03.05.2021								
b: Chemotherapie: Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab oder Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
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 (FIGO [2009] Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja, Nein), Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja, Nein) und PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10, CPS ≥ 10))								
f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								
g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 826 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b		Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab ^b	
	Patientinnen mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,h}
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
i: Anzahl der Patientinnen: Intention-To-Treat, Subpopulation mit CPS ≥ 1						
j: Anzahl der Patientinnen: Full-Analysis-Set, Subpopulation mit CPS ≥ 1						
k: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation mit CPS ≥ 1						
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; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala, CPS: Combined Positive Score, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics						

Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor, da keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert wurde.

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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Patientengruppe a) Erstlinie: ja
		Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt: nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Patientengruppe a) Erstlinie***Mortalität****Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %- Konfidenzintervall {KI}]: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = <0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 36,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patientinnen im Interventionsarm nicht erreicht, bei Patientinnen im Kontrollarm lag sie bei 16,3 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 53,0 % im Interventionsarm und 41,7 % im Kontrollarm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,46; 0,71]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen im Interventionsarm bei 17,1 Monaten und bei Patientinnen im Kontrollarm bei 11,5 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; $p = 0,025$) und beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module (EORTC QLQ-CX24) in der Symptomskala Periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,00; 1,49]; $p = 0,049$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CX24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Demgegenüber lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,98]; $p = 0,034$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab feststellen.

Es liegen Vor- und Nachteile in den Endpunkten Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand vor, jedoch zeigen sich über den Studienverlauf keine gravierenden Unterschiede in den Symptomskalen und das Niveau ist gleichbleibend. Im Kontext einer Placebo-kontrollierten Studie sind die Ergebnisse als positiv zu bewerten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (anhand der visuellen Analogskala [VAS] des EuroQoL-5 Dimensions [EQ-5D]) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,14; 2,09]; $p = 0,005$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Es zeigen sich bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, sowie schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patientinnen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erhalten. Lediglich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen, als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen gut behandelbar. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ist festzuhalten, dass das bei Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$); Erstlinie basiert auf einer randomisierten und Placebo kontrollierten Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erheblich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese große Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patientinnen erheblich länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden. Auch die Ergebnisse bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind vor dem Hintergrund der Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz im Vergleich zu Placebo als positiv zu betrachten. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$); Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

In der systematischen Suche nach Studien für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab mit der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, wurden keine relevanten Studien identifiziert. Es liegen daher keine Daten für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber der zVT vor. MSD weist darauf hin, dass die EMA die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht. Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der Patientengruppe b) ist **nicht belegt**.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).

Die therapeutische Situation von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie \pm Bevacizumab ist palliativ und als Erstlinientherapie anzusehen, analog zu Bevacizumab.

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)

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Die Prognose von Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) ist ungünstig und die Therapieintention im vorliegenden Anwendungsgebiet palliativ. Hinzu kommt, dass für diese Patientinnen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung darstellen, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Somit besteht in diesen Stadien weiterhin Bedarf an neuen Therapien mit besseren Antitumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen.

In der Studie KEYNOTE 826 konnte durch Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) das Gesamtüberleben erheblich verlängert werden. Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) erstmals ein Immun-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist und den bestehenden therapeutischen Bedarf der Patientinnen in der Erstlinientherapie deckt.

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)

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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Patientengruppe a) Erstlinie: 1.062 – 1.232
		Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt: 255 - 295
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Patientengruppe a) Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.062 – 1.232
		Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde	255 - 295
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel 107.829,10 € - 108.512,49 €
		Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab 180.902,67 € - 181.586,05 €
		Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel 109.197,79 € - 109.881,18 €
		Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab 182.271,36 € - 182.954,74 €
CPS: Combined Positive Score; 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientengruppe a) Erstlinie	Paclitaxel + Cisplatin 7.391,19 €
				Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab 80.464,75 €
				Paclitaxel + Carboplatin 8.759,88 €
				Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab 81.833,44 €
				Cisplatin + Topotecan 5.509,23 €
				Carboplatin + Topotecan 6.877,92 €
				Paclitaxel + Topotecan 10.638,24 €
				Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab 83.711,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Pembrolizumab 100.437,91 € - 101.121,30 €
				Nab-Paclitaxel 68.471,26 €
				Vinorelbin 9.342,76 €
				Ifosfamid 8.761,35 €
				Topotecan 9.617,10 €
				Pemetrexed 10.343,43 €
				Irinotecan 27.071,68 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt 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.

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

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.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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 chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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, und 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.