

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 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	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	23
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59

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	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für alle Teil-Anwendungsgebiete	28
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht der Ergebnisse (Hazard Ratio) für den Endpunkt Gesamtüberleben für alle Teil-Anwendungsgebiete	24
Abbildung 2: Übersicht der Ergebnisse (Relatives Risiko) für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für alle Teil-Anwendungsgebiete.....	26

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AGEO	Association des Gastro-entérologues Oncologues
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
APaT	All-Participants-as-Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BSC	Best-Supportive-Care
BV	Brentuximab Vedotin
CAPOX/XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
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)
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IPD	Individuelle Patientendaten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
nab	Nanoparticle Bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
XELIRI	Capecitabin + Irinotecan
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01FF02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	Teil-Anwendungsgebiet A - Kolorektalkarzinom: C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20 Teil-Anwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom: C54.1 Teil-Anwendungsgebiet C – Magenkarzinom: C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9 Teil-Anwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom: C17.0, C17.1, C17.3, C17.8, C17.9 Teil-Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome: C22.1, C.23, C24.0, C24.8, C24.9
Alpha-ID	Teil-Anwendungsgebiet A - Kolorektalkarzinom: I110199, I84937, I84936, I104487, I102585, I29956,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I110656, I17001, I17002, I17000, I16269, I16268, I29958, I29957, I16266, I16267, I129218, I109992, I29959, I102586, I24656, I24657, I29964, I29960, I106727, I29961, I29965, I111150, I29962, I29963, I24471, I24470, I29966, I29967, I29969, I29970, I29968, I21249, I110131, I25669, I25671, I25667, I25668, I25673, I110808, I25670, I25672, I29971, I102587, I24604, I24605, I102589, I102590, I29972, I102588, I84694, I110780, I110811, I29973, I20780, I115345, I99444, I97365, I24488, I29954, I29955, I17016, I17015, I29974, I97643, I97364, I110611, I17017, I17018, I81922, I23231, I104501, I104488, I23227, I111671, I111290, I85651, I110812, I23232, I110781, I110601, I23233, I110772, I23230, I23228, I23229, I109993, I11910, I18120, I18119, I18117, I18116, I18121, I18118</p> <p>Teil-Anwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom: I27787, I104505, I27788, I127786, I128971, I106113,</p> <p>Teil-Anwendungsgebiet C – Magenkarzinom: I29937, I103099, I29940, I29939, I29938, I29941, I106114, I29943, I110810, I29942, I29944, I106115, I84735, I29946, I111149, I29945, I111559, I84736, I84692, I25400, I25403, I25402, I25401, I29947, I29949, I29948, I29950, I29951, I107039, I107038, I112789, I106116, I30824, I67680, I74250, I124899, I120339, I17995, I120341, I120340, I67746, I64257, I17997, I120337, I19004, I17993, I17994, I17998, I19027, I113993, I127374, I74767</p> <p>Teil-Anwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom: I25404, I25408, I25407, I25405, I25406, I25409, I24721, I24723, I24722, I25410, I18423, I18425, I18424, I29952, I29953, I107040, I127478, I25413, I17293, I25412, I25411, I25414, I129221</p> <p>Teil-Anwendungsgebiet E – Biliäre Karzinome: I66866, I127375, I103064; I103063, I103241, I103243, I29979, I103242, I103244, I103245, I110602, I68100, I29983, I29978, I29980, I68878, I83427, I129222, I131108, I26089, I26091, I26090, I129224, I131109, I29982, I112816, I84695, I107095, I84696, I84697, I84698, I84737, I29985, I103065, I17711, I125385, I16876, I111137, I29987, I29986, I129851, I129223, I129225, I85652, I103101, I29989, I29991, I29990,</p>
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I29988, I111138, I29981
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 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
<p><u>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)^b</u></p> <p><u>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</u> KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.^c zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <p><u>Nicht-kolorektale Karzinome</u> KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <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. 	22.06.2022	A-E ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Dies ist die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), auf das sich dieses Dossier bezieht und dessen Wortlaut im Rahmen einer formalen Aktualisierung angepasst wurde. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete:</p> <p>„KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.“ <p>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.</p> <p>c: Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2021-04-01-D-653. Demzufolge ist diese Population nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>d: Das zugelassene Anwendungsgebiet auf das sich das vorliegende Dossier bezieht umfasst fünf solide Tumore mit MSI-H/dMMR. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH die Anforderungen bestmöglich um, indem im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und dementsprechend mit der Kodierung A-E versehen werden. Weitere Erläuterungen dazu finden sich in den Modulen 3 und 4.</p> <p>CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

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] \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. ^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) \geq 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	06.07.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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 ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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] ≥ 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
Zervixkarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1)</p> <p>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.“</p> <p>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).“</p> <p>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.“</p> <p>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“</p> <p>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“.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; 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	Behandlung des Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	<p>Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Afibercept oder Ramucirumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab • Irinotecan als Monotherapie • Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Trifluridin/Tipiracil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<p>Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medroxyprogesteronacetat, ○ Megestrolacetat; • Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), ○ Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ○ Paclitaxel-Monotherapie; • Best-Supportive-Care
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	<p>Nach einer vorherigen systemischen Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie nach Maßgabe des Arztes, folgende Behandlungsoptionen werden als geeignete Komparatoren erachtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Irinotecan, ○ Docetaxel, ○ <u>Paclitaxel</u> ○ Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel <p>Nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridin/Tipiracil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) • Irinotecan • nab-Paclitaxel • Nivolumab ± Ipilimumab • Best-Supportive-Care
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Best-Supportive-Care

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 Unterstreichungen zu markieren.
5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1, dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität, RAS: Rat Sarcoma, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; nab: nanoparticle bound; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor

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

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 bei vorbehandelten Erwachsenen um fünf solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in Europa erweitert. Grundlage sind die Phase-II-Studien KEYNOTE 164 und KEYNOTE 158. Die Ergebnisse der Basket Studie KEYNOTE 158 zeigen eine tumorübergreifende Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und führten in den USA zur Zulassung eines tumorübergreifenden Anwendungsgebietes. In Europa wurde auf Basis der Datengrundlage, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine tumorübergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier zur Nutzenbewertung mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen wird die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) den Anforderungen bestmöglich gerecht. Dementsprechend werden die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen basierend auf der bestverfügbaren Evidenz gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Teil-Anwendungsgebiet A – „Kolorektalkarzinom“

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zVT statt. Das Ergebnis wurde in der finalen Niederschrift vom 10. Mai 2021 festgehalten.

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, muss auf indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Dabei stellt die patientenindividuelle Therapie eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Laut G-BA kann eine Fokussierung auf verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein, sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen Vergleich nicht zur Verfügung stünde.

Dementsprechend wählt MSD die Komparatoren mit Fokus auf verfügbare Evidenz aus, welche gegenüber der folgenden Therapieoptionen aus der vom G-BA definierten, patientenindividuellen zVT vorliegt:

- Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)- oder Anti-epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Substanzen nach **einer**, oder,
- Trifluridin/Tipiracil **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien.

Teil-Anwendungsgebiet B – „Endometriumkarzinom“

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zVT statt. Das Ergebnis wurde in der finalen Niederschrift vom 22. Dezember 2021 festgehalten.

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden, muss auf indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Dabei stellt die Therapie nach Maßgabe des Arztes eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Laut G-BA Beratungsgespräch kann eine Fokussierung auf verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein.

MSD erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der folgenden Therapieoption im Rahmen der vom G-BA definierten zVT:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel

Teil-Anwendungsgebiet C – „Magenkarzinom“

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zVT statt. Das Ergebnis wurde in der finalen Niederschrift vom 17. Dezember 2021 festgehalten.

Der G-BA führte aus, dass die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel in den aktuellen Leitlinien empfohlen, jedoch nicht zugelassen sind. Es bestünde eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend der Vorgaben des G-BA je nach Anzahl der Vortherapien Daten aus der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 (indirekter Vergleich gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil) sowie der Studie KEYNOTE 061 (direkter Vergleich gegenüber der zVT Paclitaxel) für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

MSD erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet gegenüber den folgenden Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten zVT:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel für Patienten nach **einer** vorherigen systemischen Therapie,
- Trifluridin/Tipiracil für Patienten **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien.

Teil-Anwendungsgebiet D – „Dünndarmkarzinom“

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-408) zur zVT statt. Das Ergebnis wurde in der finalen Niederschrift vom 22. Dezember 2021 festgehalten.

Da die Evidenz zu Behandlungsoptionen limitiert ist, wurde ein klinischer Experte durch den G-BA befragt. Demnach stellt Pembrolizumab den Behandlungsstandard im Teil-Anwendungsgebiet dar. Daneben sprach sich der Experte ohne Einschränkung für den Einsatz von 5-Fluorouracil (5-FU) + Folsäure + Irinotecan (FOLFIRI) aus, bei älteren Patienten käme eine Monotherapie mit Irinotecan und bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie ablehnen, Best-Supportive-Care (BSC) in Frage. Für die Umsetzung der zVT sollte der Vergleich mehrere der genannten Optionen umfassen und die in der Versorgungsrealität eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, muss auf indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Dabei stellt die Therapie nach Maßgabe des Arztes eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines indirekten Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Laut G-BA Beratungsgespräch kann eine Fokussierung auf verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein, sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde.

MSD erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der folgenden Therapieoption im Rahmen der vom G-BA definierten zVT:

- FOLFIRI, da das laut Experten unter den vom G-BA benannten Behandlungsoptionen die klinische Standardbehandlung für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Pembrolizumab in Deutschland ist

Teil-Anwendungsgebiet E – „Biliäres Karzinom“

Am 24. März 2021 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zVT statt. Das Ergebnis wurde in der finalen Niederschrift vom 10. Mai 2021 festgehalten.

Laut G-BA ist BSC die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Bei einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen antineoplastischen Therapien im Rahmen einer BSC mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der Leitlinien könnten folgende systemische Therapien als antineoplastische zVT-Optionen betrachtet werden:

- Monotherapie mit 5-FU
- 5-FU + Irinotecan
- 5-FU + Oxaliplatin
- Monotherapie mit Capecitabin
- Capecitabin + Irinotecan (XELIRI)
- Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, muss auf indirekte Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden.

Um sich den Anforderungen zu nähern, wird die zVT BSC als aktive Symptomkontrolle in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie verstanden und demgegenüber erbringt MSD erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im Rahmen eines indirekten Vergleichs.

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)

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR erfolgt der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens - den Vorgaben des G-BA folgend - separat für jedes Teil-Anwendungsgebiet. Um den Anforderungen der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen bestmöglich gerecht zu werden, wird für jedes der fünf Teil-Anwendungsgebiete die bestverfügbare Evidenz als Grundlage der Bewertung herangezogen. Diese reicht von direkt vergleichender Evidenz in Form einer vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) bis hin zu naiven indirekten Vergleichen.

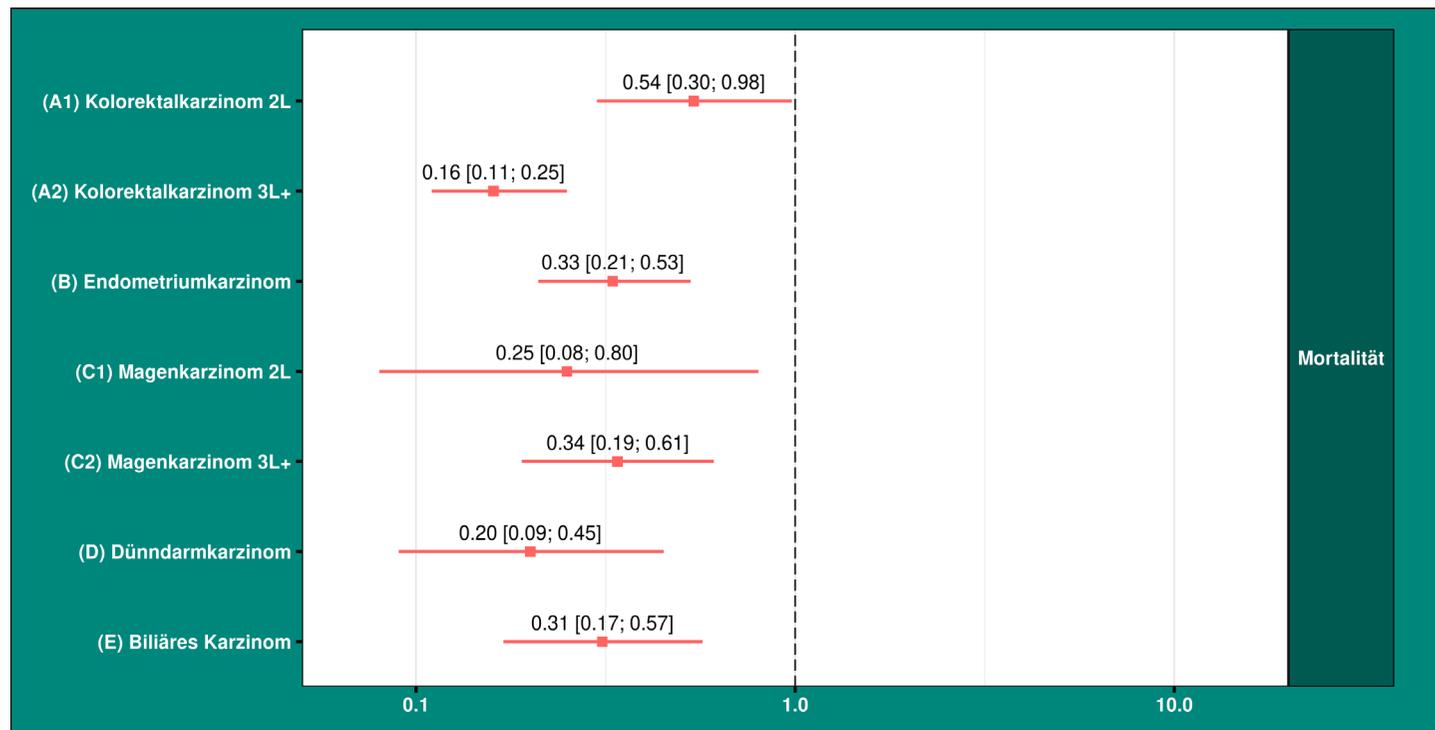
Nachfolgend werden die nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse der untersuchten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für alle Teil-Anwendungsgebiete zusammengeführt und beschrieben.

Eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse für jedes Teil-Anwendungsgebiet separat findet sich in den jeweiligen Modulen 4 wieder.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität

Gesamtüberleben (Hazard Ratio)



- (A1) Kolorektalkarzinom 2L - Pembrolizumab (KEYNOTE 164) vs. Chemotherapie (Studie AGEO) – naiver indirekter Vergleich;
- (A2) Kolorektalkarzinom 3L+ - Pembrolizumab (KEYNOTE 164) vs. Trifluridin/Tipiracil (Studien RECOURSE + TERRA) – indirekter Vergleich gemäß MAIC;
- (B) Endometriumkarzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Studie KEYNOTE 775) – naiver indirekter Vergleich;
- (C1) Magenkarzinom 2L - Pembrolizumab (KEYNOTE 061) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (KEYNOTE 061) – RCT;
- (C2) Magenkarzinom 3L+ - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) – naiver indirekter Vergleich;
- (D) Dünndarmkarzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Studie AGEO) – naiver indirekter Vergleich;
- (E) Biliäres Karzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Best Supportive Care (Studie ABC-06) – naiver indirekter Vergleich

Abbildung 1: Übersicht der Ergebnisse (Hazard Ratio) für den Endpunkt Gesamtüberleben für alle Teil-Anwendungsgebiete

Ein Hazard Ratio kleiner als 1,0 stellt einen Vorteil für Pembrolizumab dar.

AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

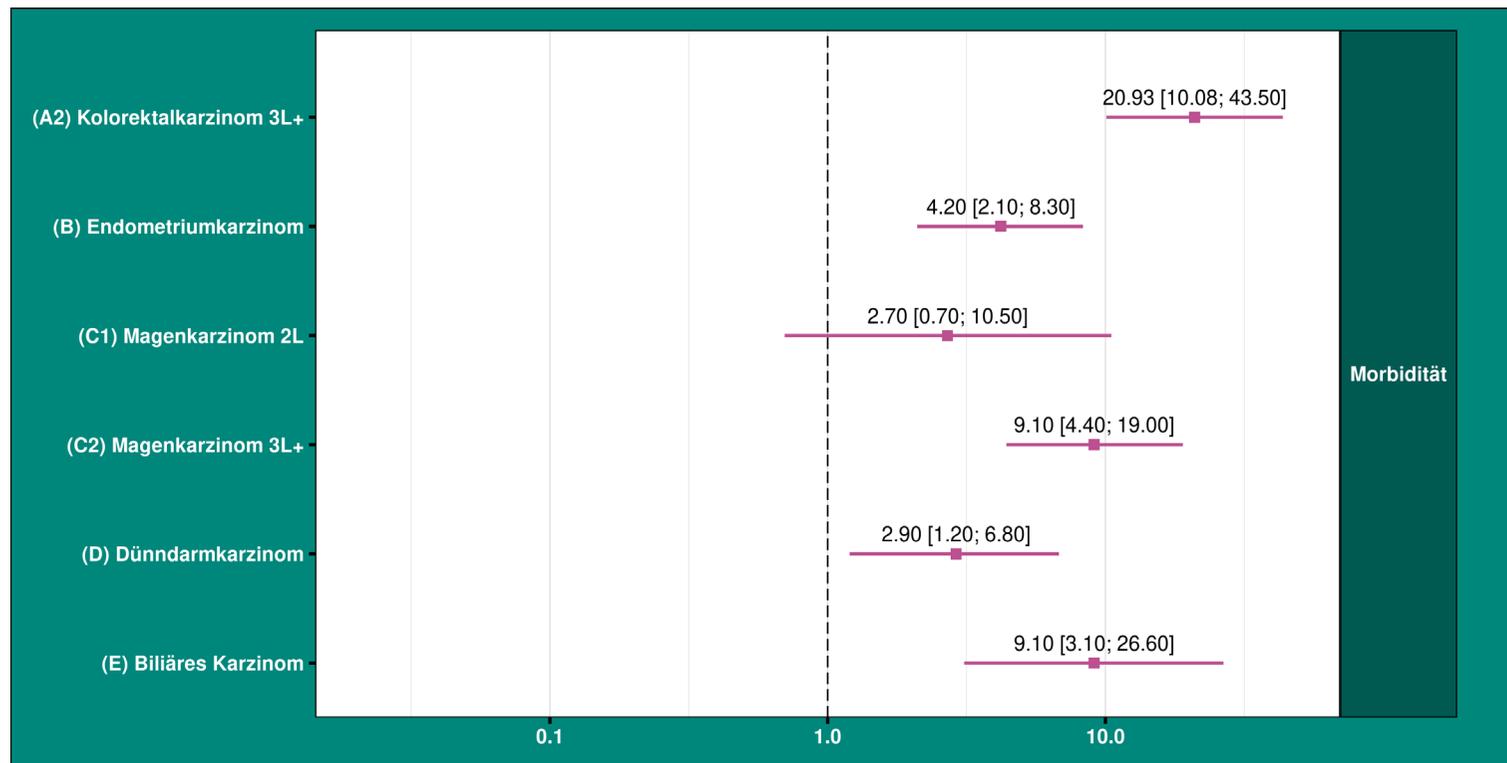
Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle fünf Teil-Anwendungsgebiete zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Abbildung 1). Die Verringerung des Sterberisikos der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt werden im Vergleich zu Patienten, die mit der jeweiligen zVT behandelt werden, liegt zwischen 46 % und 84 %. In sechs von sieben Analysen zum Gesamtüberleben liegen die Effektstärken in den Ausmaßkategorien erheblich. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2) sowie bei Patienten mit Dünndarmkarzinom liegt der Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zVT im Gesamtüberleben sogar im Bereich eines dramatischen Effekts. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich Effektstärken, welche in diesem Ausmaß nur selten zu beobachten sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Objektive Ansprechrates (Relatives Risiko)



- (A2) Kolorektalkarzinom 3L+ - Pembrolizumab (KEYNOTE 164) vs. Trifluridin/Tipiracil (Studien RECURSE + TERRA) – indirekter Vergleich gemäß MAIC;
- (B) Endometriumkarzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Studie KEYNOTE 775) – naiver indirekter Vergleich;
- (C1) Magenkarzinom 2L - Pembrolizumab (KEYNOTE 061) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (KEYNOTE 061) – RCT;
- (C2) Magenkarzinom 3L+ - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Trifluridin/Tipiracil (Studie TAGS) – naiver indirekter Vergleich;
- (D) Dünndarmkarzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes (Studie AGEO) – naiver indirekter Vergleich;
- (E) Biliäres Karzinom - Pembrolizumab (KEYNOTE 158) vs. Best Supportive Care (Studie ABC-06) – naiver indirekter Vergleich

Abbildung 2: Übersicht der Ergebnisse (Relatives Risiko) für den Endpunkt Objektive Ansprechrates für alle Teil-Anwendungsgebiete

Ein Relatives Risiko größer als 1,0 stellt einen Vorteil für Pembrolizumab dar.

AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie (Teilpopulation A1) liegen für die zVT keine Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate vor. In allen anderen Teil-Anwendungsgebieten zeigen sich Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur jeweiligen zVT (Abbildung 2). Mit Ausnahme des Teil-Anwendungsgebiets zur Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom und einer vorherigen Behandlung (Teilpopulation C1), in dem sich ein deutlicher numerischer Vorteil für Pembrolizumab zeigt, sind diese Unterschiede statistisch signifikant. Im Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2), Patienten mit Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation C2) sowie Patienten mit biliärem Karzinom und einer vorherigen Therapie (Teil-Anwendungsgebiet E) liegen die Effektstärken im Bereich dramatischer Effekte.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand stehen nur für das Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie (Teilpopulation C1) vergleichende Daten zur Verfügung. Es zeigen sich weder für die Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den einzelnen Symptomskalen noch in der Skala zum Gesundheitszustand statistisch signifikante Unterschiede zwischen Pembrolizumab und der zVT. Für die anderen Teil-Anwendungsgebiete liegen zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands von Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt werden, ausschließlich Daten aus den einarmigen Zulassungsstudien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164 vor. Über alle Teil-Anwendungsgebiete hinweg zeigt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein stabiler Verlauf.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen nur für das Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie (Teilpopulation C1) vergleichende Daten zur Verfügung. Es zeigen sich für die Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und der zVT. Für die anderen Teil-Anwendungsgebiete liegen zur Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt werden, ausschließlich Daten aus den einarmigen Zulassungsstudien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164 vor. Über alle Teil-Anwendungsgebiete hinweg zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein stabiler Verlauf.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Nebenwirkungen stehen ausschließlich für das Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2) sowie Patienten mit Magenkarzinom (Teil-Anwendungsgebiet C) vergleichende Daten zur Verfügung. Für alle weiteren Teil-Anwendungsgebiete werden die Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen der Einzelstudien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deskriptiv gegenübergestellt (siehe Tabelle 1-7). Für die Teilpopulation A2 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Für Teil-Anwendungsgebiet C zeigen sich bei Patienten mit Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation C2) sowohl für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse statistisch signifikante Vorteile von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Die Ergebnisse der weiteren Endpunkte, für die vergleichende Daten zur Verfügung stehen sind statistisch nicht signifikant. Das bei Patienten in den Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt über alle Teil-Anwendungsgebiete hinweg insgesamt mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale für Pembrolizumab identifiziert.

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für alle Teil-Anwendungsgebiete

	Pembrolizumab		zVT		Pembrolizumab vs. zVT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a	p-Wert ^{a,b}
Teil-Anwendungsgebiet A – Kolorektalkarzinom						
Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie ^c						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	30	16 (53,3)	-	k. A.	-	-
Schwerwiegende UE	30	16 (53,3)	-	k. A.	-	-
Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ^d						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	75,2	39 (51,9)	581	392 (67,5)	0,35 [0,23; 0,53]	< 0,001
Schwerwiegende UE	75,2	32 (42,6)	591	171 (28,9)	0,83 [0,54; 1,29]	0,415
Teil-Anwendungsgebiet B – Endometriumkarzinom^e						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	94	52 (55,3)	63	46 (73,0)	-	-
Schwerwiegende UE	94	37 (39,4)	-	k. A.	-	-
Teil-Anwendungsgebiet C – Magenkarzinom						
Teilpopulation C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie ^f						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	11	5 (45,5)	10	3 (30,0)	1,60 [0,38; 6,68]	0,523
Schwerwiegende UE	11	5 (45,5)	10	2 (20,0)	2,59 [0,50; 13,41]	0,256
Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ^g						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	23	12 (52,2)	335	263 (78,5)	0,28 [0,15; 0,51]	< 0,001
Schwerwiegende UE	23	8 (34,8)	335	142 (42,4)	0,44 [0,20; 0,98]	0,043
Teil-Anwendungsgebiet D – Dünndarmkarzinom^h						
Schwere UE	27	18 (66,7)	27	13 (48,1)	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Pembrolizumab		zVT		Pembrolizumab vs. zVT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a	p-Wert ^{a,b}
(CTCAE-Grad 3-5)						
Schwerwiegende UE	27	11 (40,7)	-	k. A.	-	-
Teil-Anwendungsgebiet E – Biliäres Karzinomⁱ						
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	22	9 (40,9)	81	56 (69,1)	-	-
Schwerwiegende UE	22	7 (31,8)	-	k. A.	-	-
<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall). Für naive indirekte Vergleiche wurden, sofern verfügbar, pseudo-IPD aus veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurven extrahiert. Auf die Berechnung von binären Effektschätzern über aggregierte Daten wurde aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Studien verzichtet.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>c: Ergebnisse für Pembrolizumab aus Studie KEYNOTE 164 (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie; Datenschnitt 19. Februar 2021); in der auf Seiten der zVT identifizierten Studie AGEO wurden keine Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen berichtet.</p> <p>d: Indirekter Vergleich gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention (Anzahl an Patienten: Effektiver Stichprobenumfang nach dem Matching in der APaT Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen systemischen Therapie; Datenschnitt 19. Februar 2021) und den randomisierten und kontrollierten Studien RECOUSE und TERRA auf Seite der zVT (as-treated Population; aus Modul 4 [2020-04-01-D-535]).</p> <p>e: Deskriptiver naiver indirekter Vergleich der schweren UE (CTCAE-Grad 3-5) zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H Endometriumkarzinom und einer vorherigen Therapie; Datenschnitt 10. Juni 2021) und der Studie KEYNOTE 775 auf Seite der zVT (Makker et al (2021)).</p> <p>f: Ergebnisse aus der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 061 (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie; Datenschnitt: 10. Juni 2021).</p> <p>g: Naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien; Datenschnitt 15. Oktober 2021) und der Studie TAGS auf Seite der zVT (as-treated Population; aus Modul 4 (2019-10-15-D-493)).</p> <p>h: Deskriptiver naiver indirekter Vergleich der schweren UE zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H Dünndarmkarzinom und einer vorherigen Therapie; Datenschnitt 15. Oktober 2021) und der Studie AGEO auf Seite der zVT (Gesamtpopulation der mit FOLFIRI behandelten Patienten; Zaanan et al (2011)).</p> <p>i: Deskriptiver naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention (Anzahl an Patienten: APaT Population mit MSI-H biliärem Karzinom und einer vorherigen Therapie; Datenschnitt 15. Oktober 2021) und der Studie ABC-06 auf Seite der zVT (ITT population; Lamarca [2021])</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE::Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des <u>Kolorektalkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	ja
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	ja
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	ja
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	ja
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Gesamtfazit

Pembrolizumab zeigt über alle fünf Teil-Anwendungsgebiete hinweg eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Diese zeigt sich insbesondere durch die über alle Teil-Anwendungsgebiete hinweg beobachtete erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und der damit einhergehenden deutlichen Senkung des Sterberisikos. Die erheblichen Vorteile von Pembrolizumab im Vergleich zur jeweiligen zVT im Gesamtüberleben spiegeln sich auch in der Objektiven Ansprechrate wider. Zudem zeigt sich für einzelne Teil-Anwendungsgebiete eine weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur jeweiligen zVT. Insgesamt ist das für alle Teil-Anwendungsgebiete beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem bekannten Sicherheitsprofil vergleichbar und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Patienten mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Für Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR und Kolorektal-, Endometrium-, Magen-, Dünndarm- oder biliärem Karzinom steht nun mit Pembrolizumab eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Gleichgerichtetheit der Effekte über alle Teil-Anwendungsgebiete hinweg und der Beobachtung dramatischer Effekte in einigen Teil-Anwendungsgebieten die beobachteten Effekte nicht allein durch Störgrößen erklärbar sind. Trotzdem wird den unterschiedlichen Graden der zugrundeliegenden Evidenz und den dadurch bedingten Unterschieden in der Ergebnissicherheit bei der Ableitung des Zusatznutzens Rechnung getragen.

Für das Teil-Anwendungsgebiet der Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie (Teilpopulation C1) wird die bestverfügbare Evidenz durch die direkt vergleichende RCT KEYNOTE 061 abgebildet. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 061 der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Endpunktbene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, der Objektiven Ansprechrate und der Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign und die potenziell informative Zensierung, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen. Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 061 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab, welcher als „Hinweis“ einzustufen ist. In der Gesamtschau zeigt sich für das Teil-Anwendungsgebiet der **Behandlung des Magenkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen Therapie** (Teilpopulation C1) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Für alle weiteren Teil-Anwendungsgebiete (**Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom [Teilpopulation C2], Endometriumkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliäres Karzinom**) wird die bestverfügbare Evidenz durch naive indirekte Vergleiche bzw. indirekte Vergleiche gemäß Matching Adjusted Indirect Comparison abgebildet. Indirekten Vergleichen, insbesondere naiven indirekten Vergleichen, ist generell ein höheres Verzerrungspotenzial und somit eine geringere Aussagesicherheit zum Zusatznutzen als den in den Vergleich eingehenden Studien zu eigen. In der Gesamtschau zeigt sich somit für **alle weiteren Teil-Anwendungsgebiete ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur jeweiligen zVT.

Der für die vorliegende Nutzenbewertung für jedes Teil-Anwendungsgebiet aufgearbeitete Vergleich zwischen Pembrolizumab und der jeweiligen zVT bestätigt die tumorübergreifenden positiven Effekte. Die Daten des klinischen Studienprogrammes bei Patienten mit soliden Tumoren in späten Stadien nach Vortherapie inklusive der eingeschlossenen Studien KEYNOTE 164, KEYNOTE 061 und der Basket Studie KEYNOTE 158 zeigen, dass das Vorliegen einer MSI-H oder mit einer dMMR einen prädiktiven Wert für das Therapieansprechen mit Pembrolizumab darstellt. Die klinischen Daten rechtfertigen eine tumorübergreifende Betrachtung und Schlussfolgerung. Für viele Patienten steht mit der Zulassung von Pembrolizumab überhaupt erstmalig eine an der Tumorbiologie ausgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung. Eine gesamtheitliche Betrachtung aller Aspekte und der Ergebnisse rechtfertigt sowohl im Einzelnen als auch tumorübergreifend einen Zusatznutzen für das vorliegende Anwendungsgebiet.

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)

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst fünf Tumorentitäten bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR, die im vorliegenden Dossier jeweils als Teil-Anwendungsgebiete betrachtet werden. Bei den Zielpopulationen handelt es sich um bereits mit mindestens einer antineoplastischen Therapie vorbehandelte Patienten, die eine Tumorerkrankung im nicht resezierbaren oder metastierenden Stadium haben und deren Erkrankung weiter fortschreitet. Es besteht keine kurative Zielsetzung mehr, sondern es geht in der Therapie um die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von schweren Nebenwirkungen. Der Anteil an Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR variiert innerhalb der vom Anwendungsgebiet umfassten Tumorentitäten.

Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Zielpopulationen:

Teil-Anwendungsgebiet A – „Kolorektalkarzinom“

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. Für die Patienten in der Zielpopulation besteht keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt.

Teil-Anwendungsgebiet B – „Endometriumkarzinom“

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Teil-Anwendungsgebiet C – „Magenkarzinom“

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Für die Patienten in der Zielpopulation besteht keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt.

Teil-Anwendungsgebiet D – „Dünndarmkarzinom“

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

Teil-Anwendungsgebiet E – „Biliäres Karzinom“

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Für die Patienten in der Zielpopulation besteht keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt.

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)

Patienten mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Die bislang vorhandenen Therapieoptionen bieten kaum zielgerichtete Therapieansätze in Abhängigkeit der Molekularbiologie der Tumorerkrankung, sie umfassen häufig sehr toxische systemische Therapien, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen und das Gesamtüberleben von betroffenen Patienten nicht in einem überzeugenden bzw. übergreifenden Maße verlängern. In einigen Therapiesituationen kommt zuletzt nur BSC in Frage.

Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab besteht in den einzelnen Teil-Anwendungsgebieten folgender therapeutischer Bedarf:

Teil-Anwendungsgebiet A – „Kolorektalkarzinom“

Die Behandlung erfolgt ab der Zweitlinientherapie individualisiert; häufig mit einer Kombination aus einem Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin, ggf. ergänzt um die Gabe monoklonaler Antikörper. Ab der Drittlinie rücken Monotherapien und die zugelassene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination Trifluridin/Tipiracil in den Vordergrund. Zudem ist die Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab nach Vortherapie zugelassen.

Trotz einer breiten Auswahl an verschiedenen Therapieschemata ist die Prognose der Patienten ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV allgemein mit 16 % beziffert. Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 6,3-9,7 % einen kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom dar, für die bis vor kurzem noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch zugelassen waren.

Pembrolizumab erweitert das Spektrum an Behandlungsoptionen um eine verträgliche Immuntherapie, die bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt und die im indirekten Vergleich zu Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen in der Zweitlinie, bzw. im indirekten Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie, zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

Teil-Anwendungsgebiet B – „Endometriumkarzinom“

Die Behandlungsmöglichkeiten nach Platin-basierter Chemotherapie sind limitiert, es kommen grundsätzlich Anthrazykline, Taxane und Platinsalze oder endokrine Therapien in Betracht. Bei Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie, stellt jedoch eine erneute Gabe eines Platinsalzes meist keine Therapieoption mehr dar. Jüngst wurde der Checkpoint Inhibitor Dostarlimab sowie die Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib nach Vortherapie zugelassen.

Trotz guter Prognose in frühen Krankheitsstadien sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate in den fortgeschrittenen Stadien drastisch. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit regionaler und entfernter metastasierter Erkrankung liegt bei etwa 40 % bzw. 15 %. Der unabhängig vom Tumorstadium bezifferte Anteil von Endometriumkarzinomen mit MSI-H oder mit einer dMMR liegt bei 20,6-30,0 %.

Bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR erweitert Pembrolizumab das Spektrum an verfügbaren Behandlungsoptionen. Im indirekten Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Doxorubin und Paclitaxel führt Pembrolizumab zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, der limitierten Behandlungsoptionen und der schlechten Prognose ist Pembrolizumab bereits heute eine in Leitlinien empfohlene Therapieoption.

Teil-Anwendungsgebiet C – „Magenkarzinom“

Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden, welche sich nach der Vortherapie richtet. Ein Rezidiv nach weniger als drei Monaten, sollte als eine Zweitlinientherapie Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei die Therapieoptionen nicht zugelassen sind. Bei Rezidiv nach mindestens zwei Vortherapien, steht Trifluridin/Tipiracil als Therapieoption zur Verfügung, oder es erfolgt BSC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz einer Auswahl an Therapieoptionen ist die Prognose der Patienten ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird für Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV allgemein mit nur 4,5 % beziffert. Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 3,8-4,8 % einen äußerst kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom dar, für die bisher noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch für sie zugelassen waren.

Pembrolizumab erweitert das Spektrum an verfügbaren Behandlungsoptionen um eine verträgliche Immuntherapie, die bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt und im direkten Vergleich zu Paclitaxel in der Zweitlinie, bzw. im indirekten Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ab der Drittlinie, zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

Teil-Anwendungsgebiet D – „Dünndarmkarzinom“

Derzeit gibt es kein zugelassenes Arzneimittel und keine Therapieleitlinie in Deutschland oder Europa, auf Basis derer Behandlungsempfehlungen abzuleiten wären. Es gibt insgesamt nur wenige klinische oder auch Beobachtungsstudien in diesem Anwendungsgebiet, die die Wirksamkeit von Therapieoptionen untersuchten. Basierend auf der bestverfügbaren Evidenz empfiehlt die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network die Wahl der Therapie in Abhängigkeit der Art und Anzahl der Vortherapien sowie möglicher Bedenken bei Nebenwirkungen zu wählen. Bei vorbehandelten Patienten werden Chemotherapie-Regime wie 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX), FOLFIRI, Capecitabin + Oxaliplatin, oder 5-FU + Folinsäure + Irinotecan + Oxaliplatin, ebenso wie die Checkpoint Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab.

Insgesamt ist die Evidenz zu möglichen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr begrenzt. Patienten im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium haben eine ungünstige Prognose, weil die Krebserkrankung häufig sehr spät diagnostiziert wird und es keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen gibt. Wohingegen Patienten mit Diagnose in früheren Stadien eine relative hohe 5-Jahres-Überlebensrate (Stadium I: 100 %, Stadium II: 52 %, Stadium III: 45 %) haben, haben Patienten mit Diagnose Dünndarmkarzinom im Stadium IV kaum Hoffnung auf Überleben (Stadium IV: 0 %). Der unabhängig vom Tumorstadium bezifferte Anteil von Dünndarmkarzinomen mit MSI-H oder mit einer dMMR liegt bei 17,2-24,0 %.

Pembrolizumab stellt das erste zugelassene Arzneimittel überhaupt zur Behandlung des Dünndarmkarzinoms dar, das bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt. Im indirekten Vergleich zu FOLFIRI, einer auch in Deutschland eingesetzten Kombinationschemotherapie führt Pembrolizumab zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, der limitierten Behandlungsoptionen und der schlechten Prognose wird Pembrolizumab von Experten bereits jetzt als Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet bezeichnet.

Teil-Anwendungsgebiet E – „Biliäres Karzinom“

Leitlinien empfehlen bei adäquatem Allgemeinzustand den Einsatz einer palliativen Systemtherapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Maßnahmen. Bei adäquatem Allgemeinzustand wird als Standard für eine Zweitlinientherapie die modifizierte FOLFOX-Therapie genannt. Alternativen wären eine Monotherapie mit 5-FU oder Capecitabin sowie eine Kombination dieser Substanzen mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Keine der Optionen konnte bislang eine signifikante Verbesserung der Prognose erreichen.

Die Prognose beim biliären Karzinom ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patienten im bereits fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium erfolgt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei bösartigen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege sind mit 17 % für Frauen und 20 % für Männer niedrig. Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 4,2-8,3 % einen kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinomen dar, für die bisher noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch für sie zugelassen waren.

Pembrolizumab erweitert das Spektrum an verfügbaren Behandlungsoptionen um eine verträgliche Immuntherapie, die bei Vorliegen einer MSI-H bzw. dMMR zum Einsatz kommt und im indirekten Vergleich zu einer aktiven Symptomkontrolle in Kombination mit FOLFOX als antineoplastische Kombinationschemotherapie in der Zweitlinie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des <u>Kolorektalkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	580-1.468 ^b
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	264–1.364
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	74-116 ^c
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	36-377
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	19-154
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Davon 285-720 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 295-748 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</p> <p>c: Davon 55-84 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 19-32 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Behandlung des <u>Kolorektalkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektalkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	580-1.468 ^b
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	264–1.364
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Erheblicher Zusatznutzen	55-84

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	19-32
D	Behandlung des Dünndarmkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	36-377
E	Behandlung des biliären Karzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierende biliären Karzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	19-154
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Davon 285-720 Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie und 295-748 Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>				

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Behandlung des Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Pembrolizumab 100.593,27 € - 101.276,66 €
B	Behandlung des Endometriumkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	
C	Behandlung des Magenkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	
D	Behandlung des Dünndarmkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	
E	Behandlung des biliären Karzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	34.896,22 €	
				+ Aflibercept	77.590,34 €
				+ Bevacizumab	74.805,71 € - 113.499,40 €
				+ Cetuximab	114.181,98 €
				+ Panitumumab	116.742,51 €
				+ Ramucirumab	111.663,37 €
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	FOLFOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	29.625,33 €	
				+ Bevacizumab	69.534,82 € - 108.228,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	CAPOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	15.165,14 €
			+ Bevacizumab	55.074,64 € - 93.768,32 €
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	6.707,18 €
			+ Folinsäure	17.906,27 €
			+ Bevacizumab	57.815,76 € - 96.509,45 €
			+ Bevacizumab	46.616,67 € - 85.310,36 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	2.103,32 €
				+ Bevacizumab
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Irinotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	21.561,56 €
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Panitumumab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	81.846,29 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Cetuximab (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	79.285,76 €
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	43.989,96 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Irinotecan + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)	100.847,31 €
A	Behandlung des <u>Kolorektal-karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie	Encorafenib + Cetuximab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Kolorektal-karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinations-therapie (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)	133.456,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	2.770,56 € - 15.400,74 €
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	2.828,56 € - 4.097,83 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	20.989,50 €
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Cisplatin + Doxorubicin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	5.278,76 € - 8.140,46 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	25.392,55 € - 26.747,32 €
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Medroxyprogesteronacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	714,31 € - 1.579,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Megestrolacetat	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	2.366,26 € - 9.465,06 €
B	Behandlung des <u>Endometriumkarzinoms</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem <u>Endometriumkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR 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	Patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	15.852,44 € - 21.561,56 €
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	15.475,04 €
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	23.403,51 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Ramucirumab + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	99.876,53 €
C	Behandlung des <u>Magenkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Magenkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	43.989,96 €
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	34.896,22 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Irinotecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	21.561,56 €
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	34.135,32 €
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Nivolumab 14-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	78.741,22 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Nivolumab 28-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	77.419,13 €
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	99.172,82 €
D	Behandlung des <u>Dünndarmkarzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	BSC alleine	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>Dünndarmkarzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	16.738,97 €
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	36.007,04 €
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	FOLFIRI3	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	38.147,76 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	FOLFOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	11.595,60 €
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	2.103,32 €
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	XELIRI	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	14.948,70 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	XELOX	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	16.939,09 €
E	Behandlung des <u>biliären Karzinoms</u> bei Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliärem Karzinom</u> mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; BSC: Best-Supportive-Care; CAPOX/XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma; XELIRI: Capecitabin + Irinotecan

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.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

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.

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

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

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

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

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