

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: 29.12.2023

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 966	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BTC	Biliary Tract Cancer (biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
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 Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-BIL21	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
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
QoL	Quality of Life
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNBC	Triple-Negative breast cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH Kontaktperson: Christina van Heys Head Market Access Oncology Telefon: 0049 (1522) 414 37 54 E-Mail: christina.van.heys1@msd.de
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- [(PD-1)]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01FF02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	ICD-10-C22.1, ICD-10-C23, ICD-10-C24.0, ICD-10-C24.8, ICD-10-C24.9
Alpha-ID	I130661, I129933, I128515, I66866, I127375, I103064, I103063, I103241, I103243, I29979, I103242, I103244, I103245, I110602, I68100, I29983, I29978, I29980, I68878, I83427, I128531, I129222, I131108, I26089, I26091, I26090, I127377, I129224, I131109, I29982, I112816, I84695, I107095, I84696, I84697, I84698, I84737, I29985, I103065, I17711, I125385, I16876, I111137, I29987, I29981, I29986, I129851, I129223, I129225, I85652, I132058, I103101, I29989, I29991, I29990, I29988, I111138 ^a
<p>a: Entspricht den Identifikationsnummern für das biliäre Karzinom gemäß den ICD-10-Codes C22.1, C23, C24.0, C24.8 und C24.9 (Version 2024)</p> <p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death-1; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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	22.06.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	12.10.2023
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
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-	14.11.2019

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 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
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i> KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <i>Nicht-kolorektale Karzinome</i> KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.^f 	22.06.2022
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023
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	19.05.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	
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
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.	23.08.2023
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</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</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>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>f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</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 die Aufforderung 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>g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Am 25. Oktober 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2023-B-219) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist in Kombination mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt“, statt. Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Indikationserweiterung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Präzisierung dieses ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „KEYTRUDA ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt“. Das Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinoms in der Erstlinie. Die Konkretisierung hat keine Implikationen auf die zu bewertende Population und die zVT. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 23. November 2023 festgehalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD Sharp & Dohme GmbH Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT und folgt damit den Ausführungen des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 966 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 966 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der Therapie mit Placebo + Gemcitabin/Cisplatin bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 966

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	533 ^h	414 (77,7)	12,7 [11,5; 13,6]	536 ^h	443 (82,6)	10,9 [9,9; 11,6]	0,83 [0,72; 0,95]	0,007
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	533 ^h	479 (89,9)	8,6 [7,9; 9,3]	536 ^h	494 (92,2)	7,7 [6,9; 8,3]	0,86 [0,75; 0,97]	0,018
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	489 ⁱ	364 (74,4)	1,45 [1,41; 1,64]	496 ⁱ	371 (74,8)	1,48 [1,41; 2,10]	1,02 [0,88; 1,18]	0,810
Übelkeit und Erbrechen	489 ⁱ	301 (61,6)	2,60 [2,10; 3,22]	496 ⁱ	315 (63,5)	2,60 [2,14; 3,02]	0,95 [0,81; 1,12]	0,570
Schmerzen	489 ⁱ	285 (58,3)	4,17 [3,48; 5,42]	496 ⁱ	304 (61,3)	3,81 [2,99; 4,40]	0,91 [0,77; 1,07]	0,241
Dyspnoe	489 ⁱ	264 (54,0)	4,83 [3,78; 5,65]	496 ⁱ	273 (55,0)	4,40 [3,45; 6,21]	0,95 [0,80; 1,12]	0,534
Schlaflosigkeit	489 ⁱ	251 (51,3)	5,29 [3,94; 6,93]	496 ⁱ	242 (48,8)	5,78 [4,63; 8,77]	1,08 [0,90; 1,29]	0,407
Appetitverlust	489 ⁱ	286 (58,5)	3,71 [2,79; 4,44]	496 ⁱ	264 (53,2)	4,40 [3,88; 5,62]	1,19 [1,00; 1,40]	0,047
Verstopfung	489 ⁱ	273 (55,8)	3,15 [2,73; 4,17]	496 ⁱ	276 (55,6)	3,06 [2,33; 4,80]	1,02 [0,86; 1,20]	0,846
Diarrhö	489 ⁱ	195 (39,9)	10,65 [7,62; 14,78]	496 ⁱ	191 (38,5)	11,93 [8,77; 18,17]	1,03 [0,84; 1,26]	0,804
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BIL21 Symptomskalen								
Essen	482 ⁱ	282 (58,5)	3,78 [3,48; 4,93]	490 ⁱ	269 (54,9)	4,37 [3,48; 5,32]	1,10 [0,93; 1,30]	0,288
Ikterus	482 ⁱ	275 (57,1)	4,17 [3,38; 5,32]	490 ⁱ	246 (50,2)	5,13 [3,65; 6,74]	1,22 [1,02; 1,45]	0,027
Fatigue	482 ⁱ	350 (72,6)	1,51 [1,41; 2,07]	490 ⁱ	338 (69,0)	2,10 [1,64; 2,69]	1,18 [1,01; 1,37]	0,033

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f}	p-Wert ^{e,f,g}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Schmerzen	482 ⁱ	212 (44,0)	8,58 [6,47; 10,74]	490 ⁱ	212 (43,3)	9,17 [6,97; 11,93]	1,02 [0,84; 1,24]	0,838
Angst	482 ⁱ	253 (52,5)	5,62 [4,83; 7,59]	490 ⁱ	227 (46,3)	8,12 [5,62; 9,79]	1,18 [0,99; 1,42]	0,069
Nebenwirkungen der Behandlung	482 ⁱ	342 (71,0)	1,41 [1,35; 1,68]	490 ⁱ	329 (67,1)	1,84 [1,45; 2,27]	1,17 [1,01; 1,37]	0,039
Drainagebeutel/-schläuche	482 ⁱ	105 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	490 ⁱ	109 (22,2)	Nicht erreicht [24,41; -]	1,00 [0,76; 1,31]	0,995
Sorge um Gewichtsverlust	482 ⁱ	199 (41,3)	11,24 [7,56; -]	490 ⁱ	205 (41,8)	10,61 [7,56; 15,70]	1,02 [0,84; 1,25]	0,808
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	491 ⁱ	231 (47,0)	6,51 [4,86; 9,43]	500 ⁱ	234 (46,8)	8,31 [6,44; 9,36]	1,07 [0,89; 1,29]	0,453
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	489 ⁱ	297 (60,7)	3,52 [2,79; 4,40]	496 ⁱ	310 (62,5)	2,99 [2,50; 3,71]	0,91 [0,77; 1,06]	0,227
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Emotionale Funktion	489 ⁱ	245 (50,1)	5,55 [4,27; 8,12]	496 ⁱ	225 (45,4)	6,47 [5,26; 9,89]	1,20 [1,00; 1,44]	0,052
Kognitive Funktion	489 ⁱ	294 (60,1)	3,25 [2,56; 3,71]	496 ⁱ	316 (63,7)	3,09 [2,76; 3,52]	0,93 [0,79; 1,09]	0,363
Körperliche Funktion	489 ⁱ	320 (65,4)	3,48 [2,83; 3,94]	496 ⁱ	325 (65,5)	2,92 [2,69; 3,48]	0,97 [0,83; 1,14]	0,733
Rollenfunktion	489 ⁱ	328 (67,1)	2,33 [2,07; 2,79]	496 ⁱ	346 (69,8)	2,20 [1,87; 2,73]	0,93 [0,80; 1,08]	0,361
Soziale Funktion	489 ⁱ	327 (66,9)	2,17 [2,07; 2,79]	496 ⁱ	328 (66,1)	2,27 [2,10; 2,79]	0,99 [0,85; 1,15]	0,891
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	529 ^j	276 (52,2)	37,0 [32,1; 50,1]	534 ^j	263 (49,3)	39,4 [30,1; 56,6]	1,06 [0,89; 1,25]	0,516

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b			
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	529 ^j	451 (85.3)	8.4 [7.0; 10.1]	534 ⁱ	449 (84.1)	7.3 [6.7; 9.3]	0.99 [0.87; 1.13]	0.902
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	529 ^j	138 (26.1)	101.6 [73.7; -]	534 ⁱ	122 (22.8)	Nicht erreicht [86.7; -]	1.12 [0.88; 1.42]	0.374

a: Datenschnitt: 15.12.2022

b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen

e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Entsetzungsart (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)

f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat

i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set

j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinientherapie gegenüber der zVT bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; $p = 0,007$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, im Median bei 12,7 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 10,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 bzw. zu Monat 24 beträgt 51,6 % bzw. 24,9 % im Interventionsarm und 44,1 % bzw. 18,1 % im Kontrollarm.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab relevant verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,97]; p = 0,018). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 8,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 7,7 Monaten.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 1,19 [1,00; 1,40]; p = 0,047) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen (EORTC QLQ-BIL21) für die Symptomskalen Ikterus (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,02; 1,45]; p = 0,027), Fatigue (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,01; 1,37]; p = 0,033) und Nebenwirkungen der Behandlung (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,01; 1,37]; p = 0,039) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin feststellen. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Die beobachteten statistisch signifikanten Effekte sind jeweils sehr gering, zudem spiegeln sich die Ergebnisse nicht in den Daten zu den Nebenwirkungen wider. Daher ist für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms die Lebensqualität von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin/Cisplatin nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich für keinen der drei Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

In der Gesamtschau zeigt sich für Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin keine relevante Auswirkung auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erhalten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin somit **nicht belegt**.

Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zVT Gemcitabin/Cisplatin eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie. Insbesondere die beobachteten deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben spiegeln den hohen patientenrelevanten Nutzen wider.

Eine Folgetherapie stellt für Patient:innen eine körperliche und psychosoziale Belastung dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin zeigte sich gegenüber der zVT ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Hinsichtlich des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Die beobachteten Nachteile bei einzelnen Symptomskalen der Krankheitssymptomatik werden aufgrund des weniger als geringen Ausmaßes als klinisch nicht relevant erachtet und zeigen zudem keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Lebensqualität und die Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind in ihrer Auftretenshäufigkeit ähnlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Diese sind in hohem Maße der Platin-basierten Chemotherapie zuzurechnen, die in beiden Studienarmen gegeben wird. Es ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 966 statistisch überprüften Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 966 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Senkung des Sterberisikos und die verlängerte Zeit bis zur Folgetherapie oder dem Tod sind primäre Therapieziele bei der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Zudem ergaben sich keine negativen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen von der deutlichen Wirksamkeit profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen gegenüber der zVT zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom. Es besteht für diese Patient:innen 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)

Die Prognose beim biliären Karzinom ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patient:innen 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. Bei dieser Krebsart handelt es sich zudem um eine der aggressivsten sowie therapieresistentesten Krebsarten.

Eine kurative Behandlung ist bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mehr möglich. Für Patient:innen mit nicht (mehr) operablem oder metastasierendem biliären Karzinom empfehlen die Leitlinien bei adäquatem Allgemeinzustand den Einsatz einer palliativen Systemtherapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen.

Die Zweifachkombination (Gemcitabin + Cisplatin) und die Dreifachkombination (Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin) sind, neben einer Monotherapie mit Gemcitabin für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand sowie Oxaliplatin anstelle von Cisplatin bei eingeschränkter Nierenfunktion, allerdings bisher die einzigen Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die im Jahr 2022 zugelassene Dreifachkombination (Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin) stellt den ersten Therapiefortschritt seit Jahren dar. Des Weiteren wird die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin in der S3-Leitlinie empfohlen. Die Behandlung der biliären Karzinome stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und die damit einhergehende Verschlechterung des Gesundheitszustands sollte unbedingt vermieden werden. Umso wichtiger ist es, ein Fortschreiten der Erkrankung bereits durch eine effektive Erstlinientherapie so lange wie möglich hinauszuzögern.

Die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin mit dem Programmed Cell Death-1 (PD-1)-Inhibitor Pembrolizumab konnte in der dargestellten Studie KEYNOTE 966 eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin allein zeigen. Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erhielten, wiesen ein um fast zwei Monate verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf (12,7 Monate vs. 10,9 Monate). Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin stellt einen weiteren Therapiefortschritt für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, die von einer der aggressivsten sowie therapieresistentesten Krebsarten betroffen sind.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	1.479-2.177
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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 Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	Erwachsene Patient:innen mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.479-2.177
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	21-Tage-Zyklus: 102.502,18 € - 102.506,08 € 42-Tage-Zyklus: 101.632,18 € - 101.636,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	7.246,92 € - 7.250,82 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

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

Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit BTC

Cholangitis und Gallengangsentzündungen sind nicht ungewöhnlich bei Patienten mit BTC. In KEYNOTE-966 wurde in beiden Behandlungsarmen über das Auftreten von Cholangitis berichtet (11,2 % [n = 59] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm bzw. 10,3 % [n = 55] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit biliären Stents und Drainagen (n = 74) hatten in KEYNOTE-966 ein erhöhtes Risiko für Cholangitis und Gallengangsentzündungen (39,4 % [n = 13] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm vs. 29,3 % [n = 12] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm). Patienten mit BTC (insbesondere diejenigen mit biliären Stents) sollen vor Beginn der Behandlung und regelmäßig im Anschluss daran engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Cholangitis oder Gallengangsentzündungen überwacht werden.

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

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

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA[®] in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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