

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
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AKS	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT:	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CAPOX	Capecitabin und 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 Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC QLQ-C30	Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
FP	Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Classification of Diseases (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
PT	Preferred Terms
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	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: 01522 4143754 E-Mail: christina.van.heys1@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	C16
Alpha-ID	I109991, I24912, I103100, I104486, I106113, I84965, I108149, I84964, I84963, I110539, I111148, I16785, I16784, I16782, I16783, I24911, 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, I127373 C16.9 313920 , I124899 C16.9 26106 , I120339 C16.9 26106 , I17995, I120341 C16.9 26106 , I120340 C16.9 26106 , I67746, I31542, I64257 C16.9 36273 , I17997, I120337 C16.9 36273 , I19004, I17993, I17994, I120338 C16.9 36273 , I17998, I19027, I18000, I17999, I127374 C16.9 423786 , I74767
Alpha-ID: Alphabethisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; 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	

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 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 \geq 1) angezeigt.	23.08.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei 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 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^c	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<p><i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i></p> <p>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. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <p><i>Nicht-kolorektale Karzinome</i></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"> - 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 ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023
Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC)	
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 (endometrial carcinoma, EC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 (gastro-oesophageal junction, GEJ)	
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
Biliäres Karzinom	
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
<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 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: - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>- 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.</p> <p>- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“</p> <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. 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>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 Arzneimittelbehörde; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren: <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin • Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Cisplatin • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin • Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin
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; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Am 09. November 2022 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2022 B 213) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das zum Zeitpunkt der Antragstellung geplante Anwendungsgebiet „Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierenden Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen angezeigt“ statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Einreichung zur Zulassung wurde das Anwendungsgebiet auf Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-positive Tumore eingeschränkt. Das Anwendungsgebiet wurde wie folgt zugelassen: „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 \geq 1) angezeigt“.

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

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Dabei werden folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren vom G-BA erachtet:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin (FP)
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und FP
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX)
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und FP sowie Trastuzumab in Kombination mit CAPOX als zVT, und folgt damit der Entscheidung 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)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 811 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 811 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie (5-FU und FP oder CAPOX) gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie (5-FU und FP oder CAPOX) zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Oesophageal Junction, GEJ). In der Studie KEYNOTE 811 wurden sowohl Patient:innen mit PD-L1-Expression als auch Patient:innen ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nord Amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), PD-L1 Status (positiv vs. negativ) und Chemotherapie (FP oder CAPOX) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 811 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 14. Juli 2020, Interimsanalyse I – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 25. Mai 2022, Interimsanalyse II – präspezifiziert; dritter Datenschnitt 29. März 2023, Interimsanalyse III – präspezifiziert). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der dritte Datenschnitt (29. März 2023, Interimsanalyse III – präspezifiziert) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	298 ^h	204 (68,5)	20,0 [17,9; 22,7]	296 ^h	218 (73,6)	15,7 [13,5; 18,5]	0,77 [0,63; 0,93]	0,007
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	298 ^h	236 (79,2)	12,9 [11,2; 15,2]	296 ^h	260 (87,8)	9,1 [8,1; 10,2]	0,70 [0,58; 0,83]	< 0,001
<i>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</i>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	272 ^j	191 (70,2)	2,1 [1,5; 2,7]	274 ^j	163 (59,5)	2,8 [2,2; 4,3]	1,22 [0,99; 1,50]	0,065
Übelkeit und Erbrechen	272 ^j	154 (56,6)	3,0 [2,1; 4,6]	274 ^j	152 (55,5)	2,9 [2,3; 4,6]	0,97 [0,77; 1,21]	0,775
Schmerzen	272 ^j	123 (45,2)	9,5 [6,7; -]	274 ^j	127 (46,4)	8,5 [5,7; 15,6]	0,90 [0,70; 1,16]	0,423
Atemnot (Dyspnoe)	272 ^j	113 (41,5)	11,4 [8,9; -]	274 ^j	107 (39,1)	11,5 [9,0; -]	1,00 [0,77; 1,30]	> 0,999
Schlaflosigkeit	272 ^j	115 (42,3)	11,4 [9,2; -]	274 ^j	125 (45,6)	7,2 [5,6; -]	0,78 [0,60; 1,01]	0,055
Appetitverlust	272 ^j	142 (52,2)	5,1 [2,9; 11,3]	274 ^j	133 (48,5)	6,0 [3,5; 11,7]	1,04 [0,82; 1,32]	0,747
Verstopfung	272 ^j	97 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	274 ^j	96 (35,0)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,93 [0,70; 1,23]	0,617
Diarrhö	272 ^j	166 (61,0)	2,8 [2,1; 4,1]	274 ^j	132 (48,2)	6,1 [3,0; 11,5]	1,30 [1,03; 1,63]	0,026
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen								
Angst	271 ^j	148 (54,6)	5,0 [3,0; 8,7]	273	151 (55,3)	4,1 [2,4; 6,0]	0,85 [0,68; 1,07]	0,165
Körperbild	271 ^j	130 (48,0)	8,3 [4,8; -]	273 ^j	116 (42,5)	11,0 [6,5; -]	1,10 [0,86; 1,42]	0,449
Mundtrockenheit	271 ^j	147 (54,2)	4,4 [3,3; 7,1]	273 ^j	126 (46,2)	6,5 [3,1; -]	1,09 [0,86; 1,39]	0,477
Dysphagie	271 ^j	123 (45,4)	9,9 [5,9; -]	273 ^j	119 (43,6)	8,8 [5,6; -]	0,98 [0,76; 1,27]	0,902
Einschränkungen beim Essen	271 ^j	110 (40,6)	13,9 [10,5; -]	273 ^j	117 (42,9)	9,9 [6,3; -]	0,87 [0,67; 1,13]	0,281
Haarausfall	11 ^j	1 (9,1)	Nicht erreicht [2,6; -]	21 ^j	3 (14,3)	Nicht erreicht [1,1; -]	0,44 [0,04; 4,31]	0,481
Schmerzen	271 ^j	97 (35,8)	Nicht erreicht [11,2; -]	273 ^j	96 (35,2)	13,7 [13,7; -]	0,89 [0,67; 1,18]	0,410
Reflux	271 ^j	147 (54,2)	4,6 [2,6; 9,0]	273 ^j	134 (49,1)	6,8 [4,3; 11,3]	1,13 [0,90; 1,44]	0,297
Geschmacksstörungen	271 ^j	158 (58,3)	2,8 [2,3; 4,6]	273 ^j	138 (50,5)	5,6 [2,9; 8,9]	1,15 [0,92; 1,45]	0,226

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,fg}
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	275 ^j	114 (41,5)	16,0 [10,6; -]	275 ^j	114 (41,5)	12,7 [8,3; -]	0,84 [0,65; 1,10]	0,205
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	272 ^j	148 (54,4)	5,4 [2,6; 7,0]	274 ^j	144 (52,6)	4,7 [3,1; 7,1]	0,99 [0,78; 1,25]	0,927
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	272 ^j	162 (59,6)	4,3 [3,2; 5,7]	274 ^j	143 (52,2)	5,2 [3,5; 7,4]	1,08 [0,86; 1,36]	0,491
Rollenfunktion	272 ^j	174 (64,0)	3,1 [2,3; 4,6]	274 ^j	149 (54,4)	4,4 [3,0; 6,0]	1,18 [0,95; 1,47]	0,141
Emotionale Funktion	272 ^j	110 (40,4)	11,7 [9,8; -]	274 ^j	127 (46,4)	8,3 [6,0; 11,5]	0,75 [0,58; 0,97]	0,031
Kognitive Funktion	272 ^j	151 (55,5)	5,8 [4,1; 8,4]	274 ^j	140 (51,1)	6,3 [4,0; 7,4]	1,04 [0,82; 1,30]	0,770
Soziale Funktion	272 ^j	172 (63,2)	3,0 [2,1; 4,2]	274 ^j	149 (54,4)	5,5 [3,9; 7,1]	1,26 [1,01; 1,57]	0,040
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	298 ^j	143 (48,0)	76,1 [48,6; 142,1]	295 ^j	141 (47,8)	60,0 [32,9; -]	0,91 [0,72; 1,15]	0,430
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	298 ^j	220 (73,8)	14,3 [11,3; 18,1]	295 ^j	194 (65,8)	15,1 [12,1; 19,0]	1,11 [0,91; 1,35]	0,292
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	298 ^j	127 (42,6)	74,4 [47,9; 118,0]	295 ^j	108 (36,6)	117,1 [69,1; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,652
<p>a: Datenschnitt: 29. März 2023</p> <p>b: Chemotherapie: FP oder CAPOX</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (CPS ≥ 1)</p> <p>i: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (CPS ≥ 1)</p> <p>j: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population (CPS ≥ 1)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-22 items; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) der Studie KEYNOTE 811.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) 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 Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall {KI}]: 0,77 [0,63; 0,93]; $p = 0,007$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollarm um 23 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 20,0 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 15,7 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 42,5 % im Interventionsarm und 35,8 % im Kontrollarm und verdeutlicht damit die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

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

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,83]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,9 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 9,1 Monaten.

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

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-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; $p = 0,026$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Der Unterschied spiegelt sich nicht in dem Auftreten der Preferred Terms (PT)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diarrhöe (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) wider. Der Anteil an Patient:innen mit Diarrhöen ist vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist die Diarrhöe grundsätzlich eine durch den:die behandelnde:n Arzt:Ärztin gut therapierbare Nebenwirkung. 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 in den Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen.

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 zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie 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 im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,58; 0,97]; $p = 0,031$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Funktionsskala Soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,26 [1,01 1,57]; $p = 0,040$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Tatsache, dass im palliativen Setting trotz Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die Lebensqualität unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten.

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

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich auch in dem Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patient:innen klinisch relevant länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden.

Trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo zu Trastuzumab und Chemotherapie werden in der Gesamtschau die Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen der Patient:innen nicht negativ beeinflusst. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet) umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ in der Erstlinienbehandlung. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf die nicht kurativ behandelbare Erkrankung. Aktuell empfehlen deutsche Leitlinien für HER2-positive Magenkarzinome eine FP-/Fluoropyrimidin-basierte Therapie, die um Trastuzumab ergänzt werden soll. Ein weiterer Therapiestandard besteht darüber hinaus in den Kombinationstherapien aus Trastuzumab plus Oxaliplatin und 5-FU oder Capecitabin. FP und Oxaliplatin werden als vergleichbar wirksam erachtet jedoch mit Unterschieden in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil. Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab stellt die erste zugelassene Immuntherapie in Kombination mit einer HER2 zielgerichteten Therapie in dieser Therapiesituation dar.

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)

Magenkarzinome und gastroösophageale Übergangskarzinome gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen und über 40 % der Patient:innen mit einem Magenkarzinom versterben bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die Prognose bei gastroösophageale Übergangskarzinome wird als noch schlechter angesehen.

In der Rangliste der Krebserkrankungen nimmt das Magenkarzinom in Deutschland bei Frauen den neunten und bei Männern den zehnten Platz ein. Adenokarzinome stellen dabei die häufigste histologische Form des Magenkarzinoms dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Magenkarzinom zählt zu den Krebserkrankungen mit schlechten Überlebensebenen. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt wird. In etwa 40 % der Fälle ist die Erkrankung bereits metastasiert (Stadium IV), eine Heilung in diesem Stadium ist nicht mehr möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hier nur bei ca. 5 %.

Die Therapieoptionen für Patient:innen mit einem HER2-positiven fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ-Karzinoms sind begrenzt. Für den Großteil der Patient:innen stellt eine palliative systemische Chemotherapie mit einer HER2-zielgerichteten Therapie den Behandlungsstandard dar. Seit der ToGA-Studie, die zur Etablierung von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie als neue Standard-Therapie geführt hat, wurden keine zusätzlichen Fortschritte bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder der GEJ-Karzinome erzielt. Zentrale Ziele sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, Verzögerung des Krankheitsprogresses und des Auftretens weiterer Symptome sowie die Aufrechterhaltung einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Obwohl die Immuntherapie einen großen Stellenwert in der Behandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erlangt hat und auch bereits in der Therapie von Magenkarzinomen mit negativem HER2-Status Anwendung findet, besteht bei Patient:innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und GEJ-Karzinomen weiterhin ein großer Bedarf nach wirksamen Therapieoptionen wie Immuntherapien.

Nach derzeitigem Kenntnisstand bietet die synergistische Interaktion der beiden Antikörper Pembrolizumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie somit einen vielversprechenden, neuen und zielgerichteten Ansatzpunkt für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Der Programmed Cell Death 1 (PD-1) Inhibitor Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zeigt in der dargestellten Studie KEYNOTE 811 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhielten, weisen ein um 4,3 Monate verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie auf (20,0 Monate vs. 15,7 Monate). Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie stellt einen wichtigen Therapiefortschritt dar und ist geeignet den großen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zu decken.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	16-528
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs CPS \geq 1	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	16-528
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</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)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU 155.538,98 €-156.564,88 €
		Pembrolizumab + Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin 151.611,28 €-152.481,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Trastuzumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	61.173,26 € - 61.329,17 €
		Trastuzumab + Cisplatin + Capecitabin		51.526,01 € - 51.681,91 €
		Trastuzumab + Oxaliplatin + Capecitabin		57.245,56 €
		Trastuzumab + Oxaliplatin + 5-FU		68.187,74 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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.

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

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.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA®

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.