

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: 19.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 671	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
APaT	All-Participants-as-Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BSC	Best-Supportive-Care
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Kolorektalkarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation)
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Nicht anwendbar
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death – Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union for International Cancer Control
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
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	C34
Alpha-ID	I84703, I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I134616, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I134037, I111154, I111155, I30009, I30012, I134617, I105745, I30013, I116363, I134038, I30015, I30014, I134618, I105746, I30019, I25479, I134039, I30021, I30020, I134619, I30022, I134040, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I131367, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I16702, I111139, I22630, I127385, I17810, I74408, I24288, I17813, I30024, I16100, I116421, I129370, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907, I116391, I104855, I116422, I16101
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation; 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 Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	25.03.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei 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 (non-small cell lung carcinoma, 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] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^c	27.01.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^d	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^c	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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)	
<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-basierter 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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-basierter 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023
Biliäres Karzinom (biliary tract carcinoma, BTC)	
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:</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</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>(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	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und • simultaner Strahlenchemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion. Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte die in Tabelle 1-6 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 07. September 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-128). Für die patientenindividuelle Therapie listet der G-BA eine Vielzahl an Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapien als geeignete Komparatoren für eine neoadjuvante Therapie auf, darunter u. a. Cisplatin plus Vinorelbin, Cisplatin plus Gemcitabin sowie Cisplatin plus Pemetrexed für das Nicht-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Plattenepithelkarzinom. Der G-BA erachtet eine Auswahl aus den von ihm genannten Behandlungsoptionen im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und wählt Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Pemetrexed (bei plattenepithelialer bzw. nicht-plattenepithelialer Histologie) als Komparatoren für die neoadjuvante Phase und Best-Supportive-Care (BSC) – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als Komparator für die adjuvante Phase der Behandlung.

Da das Anwendungsgebiet Patient:innen umfasst, deren Tumoren prätherapeutisch als resezierbar eingestuft wurden und es weder hinreichende klinische Evidenz noch eine klare Empfehlung in den Leitlinien für die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Strahlentherapie bei Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) gibt, befinden sich in der Zielpopulation keine Patient:innen, für die eine simultane Strahlenchemotherapie angezeigt ist.

Ein umfassender Vergleich, der von den Leitlinien empfohlenen Chemotherapie-Regime untereinander, der Rückschlüsse auf eine mögliche Überlegenheit einer der Kombinationen zulassen würde, existiert nicht. Daher sind die durch den G-BA als zVT aufgeführten Kombinationstherapien als therapeutisch gleichwertig anzusehen; eine Präferenz für eine bestimmte Wirkstoffkombination lässt sich nicht ableiten. Alle genannten Kombinationen stellen somit gleichermaßen geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung dar. Die in der KEYNOTE 671 präoperativ gegebenen Kombinationen stellen daher eine adäquate, hinreichende Umsetzung der patientenindividuellen Therapie dar.

Nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung sowie anschließender Tumorresektion wird der regelhafte Einsatz weiterer Therapiemaßnahmen nicht empfohlen. Die Definition von BSC des G-BA spiegelt sich im Untersuchungsregime und Symptommanagement der Studie KEYNOTE 671 umfänglich wider. MSD erachtet daher die in der postoperativen Phase der Studie im Vergleichsarm neben der Gabe von Placebo durchgeführte Versorgung der Patient:innen als hinreichende Umsetzung von BSC.

Eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet ist somit anhand der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 in vollem Umfang möglich.

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 stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 671 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 671 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium II, Stadium IIIA oder Stadium IIIB (T3-4N2) (nach Union for International Cancer Control [UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC] Klassifikation 8).

Die Patient:innen wurden in einem Verhältnis 1:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- Interventionsarm:
 - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 13 Zyklen zu je drei Wochen
- Kontrollarm:
 - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Placebo über 13 Zyklen zu je drei Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die bessere Lesbarkeit werden im Folgenden die Bezeichnungen Interventionsarm und Kontrollarm verwendet.

Die Studie KEYNOTE 671 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 10. Juli 2023 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 671

Studie: KEYNOTE 671 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo	
Mortalität								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^d	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^d	Effektschätzer	
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	144 (36,0)	52,4 [45,7; -]	HR ^e : 0,72 [0,56; 0,93]	0,011 ^{e, f}
Morbidität								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^d	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^d	Effektschätzer	
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	397	174 (43,8)	47,2 [32,9; -]	400	248 (62,0)	18,3 [14,8; 22,1]	HR ^e : 0,59 [0,48; 0,72]	< 0,001 ^{e, f}
Pathologische Komplettremission	397	72 (18,1)	n.a.	400	16 (4,0)	n.a.	RR ^g : 4,57 [2,73; 7,66]	< 0,001 ^h
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	201 (50,3)	23,9 [21,0; 34,0]	HR ⁱ : 0,45 [0,36; 0,57]	< 0,001 ^{f, i}
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	397	17 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	400	19 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^j : 0,88 [0,46; 1,69]	0,697 ^{k, j}
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	MWD ^m	SMWD
	N ^k	(SD) ^l	(SE) ^m	N ^k	(SD) ^l	(SE) ^m	[95 %-KI]	[95 %-KI] ⁿ
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	371	20,3 (20,1)	6,5 (0,9)	376	19,6 (20,2)	8,6 (0,9)	-2,09 [-4,36; 0,18]	- -
Übelkeit und Erbrechen	371	2,3 (9,1)	3,6 (0,4)	376	3,0 (10,2)	4,1 (0,5)	-0,54 [-1,69; 0,60]	- -
Schmerzen	371	14,0 (21,7)	4,0 (0,9)	376	13,9 (21,9)	7,2 (0,9)	-3,16 [-5,32; -1,00]	-0,16 [-0,27; -0,05]
Dyspnoe	371	21,7 (24,3)	6,0 (1,0)	376	13,9 (21,9)	7,2 (0,9)	-3,81 [-6,34; -1,29]	-0,16 [-0,27; -0,06]
Schlaflosigkeit	371	23,0 (28,7)	-1,8 (1,0)	376	19,2 (27,0)	0,6 (1,0)	-2,42 [-4,96; 0,12]	- -
Appetitverlust	371	11,0 (21,8)	4,5 (0,9)	376	8,9 (19,6)	5,6 (0,9)	-1,19 [-3,34; 0,96]	- -
Verstopfung	371	9,5 (20,2)	2,9 (0,9)	376	9,8 (21,3)	3,0 (0,9)	-0,17 [-2,33; 1,98]	- -
Diarrhö	371	4,2 (14,8)	1,2 (0,5)	376	4,4 (13,5)	0,5 (0,5)	0,63 [-0,71; 1,97]	- -

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 671 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	369	16,1 (17,3)	6,5 (0,8)	373	16,0 (17,7)	8,1 (0,8)	-1,60 [-3,57; 0,36]	-
Husten	369	31,0 (25,4)	-9,4 (0,9)	373	34,0 (25,7)	-7,8 (0,9)	-1,61 [-3,91; 0,68]	-
Hämoptoe	369	5,1 (14,7)	-5,2 (0,2)	373	7,3 (17,1)	-4,8 (0,2)	-0,38 [-0,97; 0,22]	-
Mundschmerzen	369	2,1 (8,1)	3,0 (0,6)	373	2,1 (9,5)	2,2 (0,6)	0,81 [-0,60; 2,22]	-
Dysphagie	369	2,6 (9,6)	2,0 (0,6)	373	2,8 (10,4)	2,7 (0,6)	-0,73 [-2,25; 0,79]	-
Periphere Neuropathie	369	6,4 (15,3)	5,7 (1,0)	373	7,3 (18,1)	5,7 (1,0)	0,05 [-2,41; 2,51]	-
Alopezie	369	3,1 (12,6)	6,4 (0,7)	373	2,4 (9,0)	7,7 (0,8)	-1,26 [-3,11; 0,60]	-
Schmerzen (Brust)	369	11,0 (20,1)	2,7 (0,8)	373	11,3 (20,1)	4,8 (0,8)	-2,05 [-4,11; 0,02]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	369	10,3 (20,9)	1,4 (0,9)	373	11,3 (21,1)	3,5 (0,9)	-2,10 [-4,30; 0,10]	-
Schmerzen (andere)	369	11,7 (21,1)	1,9 (0,9)	373	13,4 (22,1)	2,9 (0,9)	-1,05 [-3,25; 1,16]	-
EQ-5D								
VAS	372	80,7 (15,0)	-2,5 (0,7)	378	79,9 (15,2)	-4,2 (0,7)	1,61 [-0,08; 3,31]	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>								
	N ^k	Mittelwert zu Baseline (SD) ^l	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^m	N ^k	Mittelwert zu Baseline (SD) ^l	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^m	MWD ⁿ [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ⁿ
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	371	73,9 (18,8)	-3,5 (0,7)	376	72,8 (19,9)	-5,0 (0,7)	1,46 [-0,38; 3,29]	-
	N ^k	Mittelwert zu Baseline (SD) ^l	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^m	N ^k	Mittelwert zu Baseline (SD) ^l	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^m	MWD ⁿ [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ⁿ
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	371	88,1 (14,7)	-6,0 (0,7)	376	87,5 (15,7)	-6,9 (0,7)	0,97 [-0,84; 2,78]	-
Rollenfunktion	371	85,9 (21,8)	-5,8 (1,0)	376	86,2 (23,5)	-8,0 (1,0)	2,14 [-0,29; 4,58]	-
Emotionale Funktion	371	81,9 (20,4)	1,6 (0,8)	376	82,5 (20,2)	0,4 (0,8)	1,11 [-0,89; 3,12]	-
Kognitive Funktion	371	90,1 (16,1)	-3,9 (0,7)	376	90,7 (15,7)	-4,6 (0,7)	0,71 [-1,11; 2,53]	-
Soziale Funktion	371	86,8 (20,6)	-2,1 (0,9)	376	88,7 (19,6)	-4,2 (0,9)	2,12 [-0,04; 4,27]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 671 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{b/} Placebo
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten			
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]^p p-Wert^q
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N° 396 165 (41,7)	N° 399 133 (33,3)	RR: 1,25 [1,04; 1,50] 0,015
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N° 396 257 (64,9)	N° 399 213 (53,4)	RR: 1,22 [1,08; 1,37] 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	N° 396 102 (25,8)	N° 399 70 (17,5)	RR: 1,47 [1,12; 1,92] 0,005
<p>a: Datenschnitt: 10. Juli 2023</p> <p>b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: ITT-Population</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei Region und Histologie für Tumorstadium II TPS $\geq 50\%$ zusammengefasst wurden sowie Region für Tumorstadium III TPS $\geq 50\%$ Plattenepithel und Tumorstadium II TPS $< 50\%$ Nicht-Plattenepithel</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum beträgt, welches durch die Stratifizierungsfaktoren Tumorstadium (II vs. III), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) definiert ist</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei die Region für Tumorstadium II TPS $\geq 50\%$ Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS $\geq 50\%$ Plattenepithel zusammengefasst wurde</p> <p>j: Basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen in der FAS-Population mit verfügbaren Daten</p> <p>l: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>m: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline, Stratifizierungsfaktoren (Tumorstadium [II vs. III], Histologie [Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nicht-Ostasien]) als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>n: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>o: Anzahl der Patient:innen: APaT-Population</p> <p>p: 2 x 2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2 x 2 Kontingenztabelle, um den Faktor + 0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>q: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n. a.: Nicht anwendbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TPS: Tumor Proportion Score; 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	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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 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 des Interventionsarms (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,72 [0,56; 0,93]; $p = 0,011$). Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag bei 52,4 Monaten im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,48; 0,72]; $p < 0,001$) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 47,2 Monaten und im Kontrollarm bei 18,3 Monaten.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 43,8 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 62,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Eine Krankheitsprogression nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 erfolgte bei 7,6 % der Patient:innen im Interventions- und bei 10,8 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 22,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 36,0 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Bei den übrigen Ereignissen handelte es sich in erster Linie um Todesfälle.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Pathologische Komplettremission

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 4,57 [2,73; 7,66]; $p < 0,001$) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die Chance auf eine pathologische Komplettremission ist für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um mehr als das 4,5-fache erhöht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,36; 0,57]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 23,9 Monaten.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,46; 1,69]; $p = 0,697$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) noch in den Symptomskalen des EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) oder in der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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 gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,25 [1,04; 1,50]; p = 0,015), Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,08; 1,37]; p = 0,001) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,12; 1,92]; p = 0,005), sämtlich zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 671 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. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 671 lässt sich somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der perioperativen Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung eine klinisch relevante und bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos und eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten einer Progression bzw. eines Rezidivs, welche mit der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes einhergeht. Somit wird die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung erhöht. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem signifikant weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit ist es als positiv zu bewerten, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht verschlechtern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Platin-basierten Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich deutlich in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Vermeidung von Progression und Rezidiven, der Verbesserung der pathologischen Komplettremission sowie der Vermeidung von Folgetherapien zeigt, stehen höhere Raten bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese haben allerdings keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und entsprechen dem bereits bekannten und konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zVT bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

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 der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab sind erwachsene Patient:innen ab 18 Jahren mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 671. Aus diesem Grund konzentriert sich das vorliegende Dossier auf Patient:innen in den Tumorstadien II-IIIb (T3-4 N2), bei denen sich die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lunge beschränkt und der Tumor primär resezierbar ist. Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des NSCLC, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht. Darüber hinaus geht MSD davon aus, dass die durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation nur Patient:innen beinhaltet, die auch als operabel gelten.

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 vollständige operative Entfernung des Tumors hat bei Patient:innen innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets einen kurativen Anspruch mit dem Ziel einer dauerhaften Tumorfreiheit und einer daraus resultierenden Verlängerung der Überlebenszeit. Das oberste Ziel ist es, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und, möglichst unter Erhalt einer hohen Lebensqualität, die Überlebensprognose deutlich zu verbessern. Ein Rezidiv mit gleichzeitiger Ausbildung von Fernmetastasen geht in der Regel mit einer Vielzahl von Symptomen sowie einer notwendigen Palliativversorgung und den damit verbundenen Nebenwirkungen einher.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der kurativen Absicht bleibt gerade in den durch das vorliegende Anwendungsgebiet umfassten NSCLC-Stadien II-IIIb der Anteil an Patient:innen hoch, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen deutlich, dass das Hauptziel der kurativen Therapie, die Heilung, durch die bisherigen Therapieoptionen nur sehr unzureichend erreicht wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten für ein breites Patientenfeld weiterhin nicht gedeckt ist.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium nun erstmals ein Therapieansatz sowohl in der perioperativen als auch in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des nach wie vor hohen therapeutischen Bedarfs leistet.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	436-506
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	436-506
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

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	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) + Cisplatin + Gemcitabin
		Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) 100.320,60 €-105.536,88 €
		Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) + Cisplatin + Pemetrexed
		Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) 102.767,96 €-107.984,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	3.289,12 €-3.324,96 €
		Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Pemetrexed		5.736,48 €-5.772,32 €
		Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Vinorelbin		4.188,91 €-4.215,79 €
		Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Etoposid		3.170,34 €-3.795,75 €
		Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Docetaxel		2.511,06 €-2.537,94 €
		Neoadjuvante Phase: Cisplatin + Paclitaxel		Nicht bezifferbar
		Adjuvante Phase: BSC		Nicht bezifferbar
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie mit 4 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA als Monotherapie mit 13 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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[®] 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.