

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: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 483	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BICR	Blinded Independent Central Review
BTC	Biliary Tract Carcinoma (Biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
CCTG	Canadian Cancer Trials Group
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung cancer 13
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio

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)
KI	Konfidenzintervall
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
n.a.	Nicht anwendbar
nab	Nanoparticle albumin-bound (Nanopartikel-Albumin-gebunden)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
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
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	C45.0
Alpha-ID	I133920, I20215
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 Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.	04.04.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden)	22.06.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	
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 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
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 in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	29.08.2024
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	06.07.2018
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<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 (<i>triple-negative breast cancer</i>, 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 (<i>endometrial carcinoma</i>, EC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.	21.10.2024
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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium°III bis°IVA gemäß FIGO°2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.	21.10.2024
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction</i>, 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 (<i>biliary tract carcinoma</i>, 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 (1).</p> <p>a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>c: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>d: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“</p> <p>e: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“ <p>Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war die Aufforderung des EMA-Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.</p> <p>g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ 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; BTC: Biliäres Karzinom; 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; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; 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 nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte die in Tabelle 1-6 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 31. März 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-006) für das Anwendungsgebiet „Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt“. Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die folgenden Wirkstoffkombinationen im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren für eine Erstlinientherapie des malignen Pleuramesothelioms (MPM):

- Pemetrexed + Cisplatin,
- Pemetrexed + Carboplatin,
- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nivolumab + Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht-epitheloider Tumorhistologie)

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe gibt der G-BA an, dass sowohl eine Single- als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Komparatoren geeignet sein kann, diese sollte jedoch in jedem Fall die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin umfassen.

Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde das Anwendungsgebiet wie folgt angepasst: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt“. Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD genannt) hat die Anpassung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung. Das vorliegende, zugelassene Anwendungsgebiet wird vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst. Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und folgt damit den Ausführungen des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Phase II- und Phase III-Kohorte der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Zulassungsstudie KEYNOTE 483 und deren für den Endpunkt Mortalität und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen meta-analytischen Zusammenfassung.

Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen lediglich Daten aus der Phase III der Studie KEYNOTE 483 vor, weshalb für diese Endpunkte ausschließlich die Phase III-Kohorte zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird.

Bei der Studie KEYNOTE 483 handelt es sich um eine Studie mit einer Phase II- und einer Phase III-Kohorte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (im Folgenden immer als „Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie“ genannt) gegenüber Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (MPM). Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die nicht-epitheloide Patientenpopulation betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach histologischem Subtyp (epitheloid vs. nicht-epitheloid) in die zwei Studienarme.

Für die Phase III bildet der zulassungsbegründende finale Datenschnitt vom 16. September 2022 die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Für die Phase II wird für die Endpunktkategorie Mortalität der finale Datenschnitt vom 31. Januar 2022 und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen der zusätzliche Datenschnitt vom 16. September 2022 verwendet. Insgesamt erlaubt die Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ableiten.

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 483

Studie: KEYNOTE 483 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Mortalität (Meta-Analyse)								
Gesamtüberleben ^g	52	41 (78,8)	11,9 [8,7; 19,3]	56	51 (91,1)	7,9 [5,6; 9,4]	0,54 [0,36; 0,83]	0,005
Morbidität (Phase III)								
Progressionsfreies Überleben								
Progressionsfreies Überleben ^h	46	36 (78,3)	7,1 [4,5; 9,8]	49	38 (77,6)	4,5 [4,0; 6,4]	0,47 [0,29; 0,77]	0,003
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustandⁱ								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	45	34 (75,6)	1,4 [0,9; 2,0]	47	38 (80,9)	1,4 [0,7; 1,4]	0,70 [0,44; 1,13]	0,146
Übelkeit und Erbrechen	45	24 (53,3)	2,8 [1,6; -]	46	26 (56,5)	2,3 [1,4; 3,3]	0,78 [0,45; 1,36]	0,387
Schmerzen	45	23 (51,1)	5,8 [3,4; -]	47	23 (48,9)	3,3 [2,1; -]	0,73 [0,41; 1,33]	0,309
Dyspnoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,6; -]	47	25 (53,2)	3,3 [2,2; 7,8]	0,45 [0,24; 0,86]	0,015
Schlaflosigkeit	45	19 (42,2)	11,3 [3,5; -]	47	22 (46,8)	5,1 [1,8; 9,9]	0,60 [0,32; 1,15]	0,124
Appetitverlust	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,4; -]	46	20 (43,5)	4,5 [2,0; -]	0,56 [0,29; 1,09]	0,087
Verstopfung	45	21 (46,7)	8,5 [1,5; -]	46	20 (43,5)	8,1 [1,4; -]	0,97 [0,52; 1,80]	0,929
Diarrhoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [5,5; -]	46	13 (28,3)	Nicht erreicht [5,3; -]	0,91 [0,44; 1,91]	0,809
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	45	27 (60,0)	4,0 [2,3; 7,5]	47	31 (66,0)	2,8 [1,4; 3,9]	0,66 [0,39; 1,11]	0,113
Husten	45	19 (42,2)	10,6 [4,2; -]	47	16 (34,0)	Nicht erreicht [2,8; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,973
Hämoptoe	45	7 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	47	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,025
Mundschmerzen	45	22 (48,9)	5,5 [2,0; -]	47	14 (29,8)	Nicht erreicht [3,6; -]	1,47 [0,75; 2,90]	0,263
Dysphagie	45	18 (40,0)	Nicht erreicht [4,3; -]	47	16 (34,0)	5,3 [3,9; -]	0,94 [0,48; 1,85]	0,856
Periphere Neuropathie	45	18 (40,0)	8,5 [4,4; -]	47	14 (29,8)	Nicht erreicht [4,3; -]	0,95 [0,47; 1,91]	0,876
Alopezie	45	23 (51,1)	5,1 [2,8; -]	47	24 (51,1)	3,5 [2,1; 5,7]	0,71 [0,40; 1,27]	0,247
Schmerzen (Brust)	45	15 (33,3)	Nicht erreicht [6,5; -]	46	19 (41,3)	10,1 [2,3; -]	0,49 [0,24; 0,98]	0,042
Schmerzen (Arm/Schulter)	45	19 (42,2)	11,7 [5,1; -]	47	17 (36,2)	7,4 [4,5; -]	0,82 [0,41; 1,62]	0,564
Schmerzen (andere)	44	17 (38,6)	Nicht erreicht [4,1; -]	44	18 (40,9)	5,1 [2,2; -]	0,69 [0,35; 1,34]	0,268

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 483 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio	p-Wert ^{e,f}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	38	9 (23,7)	Nicht erreicht [8,0; -]	44	18 (40,9)	5,1 [3,5; -]	0,36 [0,16; 0,81]	0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ (Phase III)								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	45	24 (53,3)	4,8 [3,0; -]	47	30 (63,8)	2,0 [0,8; 2,8]	0,48 [0,28; 0,84]	0,011
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	45	22 (48,9)	7,5 [2,7; -]	47	27 (57,4)	2,5 [2,0; 5,1]	0,62 [0,35; 1,10]	0,103
Rollenfunktion	45	30 (66,7)	2,1 [1,4; 7,8]	47	25 (53,2)	3,2 [2,1; -]	1,13 [0,66; 1,94]	0,653
Emotionale Funktion	45	15 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	47	19 (40,4)	9,9 [3,3; -]	0,57 [0,28; 1,14]	0,112
Kognitive Funktion	45	25 (55,6)	4,6 [1,4; -]	47	23 (48,9)	5,9 [2,3; 9,8]	0,89 [0,50; 1,60]	0,699
Soziale Funktion	45	26 (57,8)	2,1 [1,0; -]	47	21 (44,7)	5,1 [2,0; -]	1,34 [0,76; 2,39]	0,314
Nebenwirkungen^j (Meta-Analyse)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52	19 (36,5)	Nicht erreicht [32,3; -]	55	16 (29,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,51; 2,01]	0,984
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	52	20 (38,5)	Nicht erreicht [26,0; -]	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [15,3; -]	0,74 [0,39; 1,43]	0,372
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^k	52	18 (34,6)	Nicht erreicht [33,1; -]	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,55; 2,67]	0,634
<p>a: Database cutoff date: Phase II: für den Endpunkt Gesamtüberleben 31. Januar 2022; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen 16. September 2022; Phase III: für alle Endpunkte 16. September 2022</p> <p>b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</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 Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>k: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung cancer 13; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der beiden Kohorten Phase II und Phase III. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 % (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,54 [0,36; 0,83]; p = 0,005). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 11,9 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen, gegenüber der zVT, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erheblich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,77]; $p = 0,003$). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 53,0 %. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 7,1 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhielten, bei 4,5 Monaten. Zu Monat 12 waren 28,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und 6,4 % der Patient:innen im Kontrollarm progressionsfrei.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,86]; $p = 0,015$), beim EORTC QLQ-LC13 in der Symptomskala Schmerzen (Brust) (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,24; 0,98]; $p = 0,042$) und in der EQ-5D VAS (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,16; 0,81]; $p = 0,014$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Beim EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in der Symptomskala Hämoptoe (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,025$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84]; $p = 0,011$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt insgesamt mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein als **nicht belegt** anzusehen.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase II/III-Studie KEYNOTE 483.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese Ergebnisse sind hervorzuheben, da Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp eine besonders ungünstige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prognose und damit eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Des Weiteren spiegelt sich diese patientenrelevante Verbesserung ebenfalls im Progressionsfreien Überleben wider. Die patientenberichteten Endpunkte zeigen in mehreren Skalen eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich zeigt die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie bei den Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen, sowie der Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind als niedrig einzustufen, während die patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch verzerrt einzustufen sind.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie um eine wirksame und gut verträgliche Immunchemotherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit 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 der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie umfasst erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM zur Erstlinienbehandlung.

Als Mesotheliom wird eine seltene Tumorerkrankung bezeichnet, die aus dem Mesothel hervorgeht. Mesotheliome können sich aus dem Mesothel des Brustfells (Pleura), des Bauchfells (Peritoneum), der Tunica vaginalis testis und des Herzbeutels (Perikard) entwickeln. Bei Erwachsenen ist in etwa 90 % der Fälle dabei das Brustfell (Pleura) betroffen und es wird von einem MPM gesprochen. Unter den neudiagnostizierten Mesotheliomen sind etwa 80 % auf eine Asbestexposition zurückzuführen. Die Prognose des MPM ist generell ungünstig. So haben Patient:innen ohne spezifische Therapie eine mediane Überlebenszeit von 8-12 Monaten.

Es können drei histologische Subtypen des MPM unterschieden werden: epitheloid, sarkomatoid und biphasisch. Der sarkomatoide und biphasische Subtyp wird auch zusammenfassend als nicht-epitheloider Subtyp bezeichnet. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patient:innen mit nicht-epitheloidem MPM. Diese Patient:innen haben eine ungünstigere Prognose und damit eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patient:innen mit epitheloidem Subtyp.

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)

Das MPM ist eine Tumorerkrankung mit äußerst ungünstiger Prognose. Durch die unspezifische Symptomatik wird ein MPM meist erst spät diagnostiziert, sodass bei vielen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen zu diesem Zeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit diffusem Wachstum des Tumors vorliegt und eine chirurgische, kurativ intendierte Behandlung der Patient:innen in der Regel nicht mehr möglich ist. Die Auswahl an möglichen Therapieoptionen zur Behandlung des nicht-epitheloiden MPM ist begrenzt. Auch nach der Erweiterung des Behandlungsspektrums des nicht-epitheloiden MPM um die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (unabhängig der Histologie) in der Erstlinientherapie besteht für Patient:innen mit nicht-resezierbarem nicht-epitheloidem MPM nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie steht nun neben der zugelassenen reinen Immuntherapie (Nivolumab + Ipilimumab) erstmals eine wirksame und gut verträgliche Immunchemotherapie als Therapieoption für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem MPM in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Bezugnehmend auf die KEYNOTE 483 konnte für diese Patientenpopulation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens als auch eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, ohne zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zu Chemotherapie allein hervorzurufen. Somit leistet Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden MPM bei Erwachsenen in der Erstlinie.

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	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	54-103
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der 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 nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	54-103
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Cisplatin
		21-Tage-Zyklus: 100.462,50 €-100.505,13 €
		42-Tage-Zyklus: 99.545,19 €-99.587,82 €
		Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Pemetrexed + Carboplatin
		21-Tage-Zyklus: 101.785,79 €-102.280,86 €
		42-Tage-Zyklus: 100.868,48 €-101.363,55 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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 nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	24.695,26 €-24.756,86 €
		Pemetrexed + Carboplatin		29.202,71 €-29.469,38 €
		Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin		48.620,25 €-48.801,39 €
		Nivolumab + Ipilimumab		136.351,19 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besprechen. 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.