

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.11.2025

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.....	17
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

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).....	17
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 689	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BICR	Blinded Independent Central Review (Verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
BTC	Biliary Tract Carcinoma (Biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CRT	Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie)
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 – Core 30
EORTC QLQ-H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe)
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 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
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichtete Endpunkte)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RT	Radiotherapie
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SoC	Standard of Care
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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, 19478508, 20082460, 20082454
ICD-10-GM-Code	C00-C14, C30-C32
Alpha-ID	I25253, I25260, I84747, I25262, I25265, I105738, I105739, I133728, I18831, I24894, I25279, I29848, I25287, I102135, I25294, I102313, I17123, I84773, I84771, I25320, I29869, I29872, I25323, I25330, I25333, I25336, I103467, I29875, I25324, I104480, I29882, I29886, I25301, I25307, I25313, I84958, I29888, I25382, I25381, I29892, I103335, I105337, I105338, I84903, I84962, I105339, I106104, I106105, I106106, I106109, I134266, I106112, I25385, I104900, I85649, I107094, I134241, I25391, I84691, I25392, I29931, I25438, I25446, I25450, I25457, I25463, I25467, I134248, I25430, I25472, I30003, I25474, I104906, I134830, I29998
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 als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) angezeigt.	24.10.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a <u>KEYTRUDA® Injektionslösung abweichend^b:</u> KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	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). ^c <u>KEYTRUDA® Injektionslösung abweichend^b:</u> KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	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 (<i>Tumor Proportion Score</i> [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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. ^d	27.01.2017
Malignes Pleuramesotheliom (<i>Malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)	
KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt.	04.04.2025
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. ^e <u>KEYTRUDA® Injektionslösung abweichend^b:</u> KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	09.03.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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). ^f	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, 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 (<i>Combined Positive Score</i> [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</i>, 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

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)	
<i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i> KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <i>Nicht-kolorektale Karzinome</i> KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - 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.^g	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). ^h	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 (<i>Combined Positive Score</i> [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

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 $\geq$ 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 $\geq$ 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
Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen. 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.“ b: Am 17.11.2025 wurde die Zulassung für KEYTRUDA® Injektionslösung erteilt. KEYTRUDA® Injektionslösung ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. c: 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).“ d: 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.“ e: 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.“ f: 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	

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ g: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. - 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.“ 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. h: 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. 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; FIGO: Internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; MPM: Malignes Pleuramesotheliom; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; 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	

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, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	Ein Therapieschema bestehend aus - einer Operation (Tumoresektion) - gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von: - adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und - adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Aufgrund einer nach dem G-BA-Beratungsgespräch erfolgten Einschränkung des Chemotherapie-Kombinationspartners auf Cisplatin innerhalb der Radiochemotherapie ist die ursprünglich benannte zusätzliche Teilpopulation „b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ nicht mehr Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		

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

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-072 die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das zum Zeitpunkt der Antragsstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung zur

adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA)¹ bei erwachsenen Patient:innen fest.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet wie folgt geändert:

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) angezeigt.

Die Änderung des Anwendungsgebietes beinhaltet die Einschränkung des Chemotherapie-Kombinationspartners innerhalb der Radiochemotherapie auf Cisplatin sowie die Beschränkung auf Patient:innen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 1). Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt explizit eine Cisplatin-Eignung voraus, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die in Tabelle 1-6 angegebene zVT relevant ist. Die in der G-BA-Beratung ursprünglich benannte zusätzliche Teilpopulation „b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ ist nicht mehr Teil des Anwendungsgebiets und entfällt somit.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Festlegung des G-BA und wählt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils als Umsetzung der zVT.

¹ Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien

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 689 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 689 handelt es sich um eine laufende offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wird dabei die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als postoperative adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin weitergeführt als Monotherapie (im Folgenden als Behandlung mit „Pembrolizumab“ genannt) gegenüber des Therapieschemas bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils (Rezidivrisiko) (im Folgenden als Standard of Care [SoC] benannt) bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC). In die Studie KEYNOTE 689 wurden sowohl Patient:innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren als auch Patient:innen ohne PD-L1 exprimierende Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) herangezogen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Tumor Proportion Score Status (TPS) ($\text{TPS} \geq 50\%$ vs. $\text{TPS} < 50\%$) in die beiden Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 689 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das aktuellste verfügbare Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert) 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 689

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b			SoC ^c			Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
	N ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	N ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	347	106 (30,5)	Nicht erreicht [-; -]	335	128 (38,2)	61,8 [49,2; -]	0,72 [0,56; 0,94]	0,014
Morbidität								
Ereignisfreies Überleben								
Ereignisfreies Überleben gemäß BICR	347	128 (36,9)	59,7 [37,9; -]	335	156 (46,6)	29,6 [19,5; 41,9]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	347	76 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	335	84 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,62; 1,15]	0,292
Studie: KEYNOTE 689 ^a	N ⁱ	Mittelwert zu Baseline (SD)	N ⁱ	Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD)	N ⁱ	Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung								
Pembrolizumab ^b	324	25,93 (22,48)	139	25,90 (18,75)	340	2,85 [-0,35; 6,04]	2,66 [-1,63; 6,96]	0,223
SoC ^c	265	27,71 (25,97)	125	24,00 (21,28)	291	0,18 [-3,17; 3,54]		
Übelkeit und Erbrechen								
Pembrolizumab ^b	324	4,68 (12,42)	139	4,08 (12,18)	340	1,71 [-0,33; 3,74]	-0,04 [-2,88; 2,79]	0,977
SoC ^c	265	4,72 (11,78)	125	5,33 (13,82)	291	1,75 [-0,38; 3,87]		
Schmerzen								
Pembrolizumab ^b	324	32,46 (29,15)	139	18,71 (20,80)	340	-10,29 [-14,01; -6,58]	-0,69 [-5,45; 4,07]	0,775
SoC ^c	265	33,71 (28,20)	125	19,73 (21,52)	291	-9,60 [-13,47; -5,73]		
Atemnot (Dyspnoe)								
Pembrolizumab ^b	324	14,61 (23,44)	139	14,87 (20,53)	340	2,46 [-0,88; 5,81]	1,35 [-3,19; 5,89]	0,558
SoC ^c	265	13,46 (24,08)	125	14,67 (22,16)	291	1,11 [-2,42; 4,64]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 689 ^a							Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
		Mittelwert zu Baseline (SD)	N ⁱ	Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD)	N ⁱ	Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab ^b	324	33,44 (31,64)	139	21,82 (26,23)	340	-9,81 [-14,02; -5,60]	-4,44 [-9,99; 1,10]	0,116	-
SoC ^c	265	34,21 (32,10)	125	25,87 (26,05)	291	-5,37 [-9,81; -0,93]			
Appetitverlust									
Pembrolizumab ^b	324	19,96 (26,87)	139	16,31 (23,18)	340	-2,03 [-6,13; 2,07]	2,58 [-2,87; 8,02]	0,352	-
SoC ^c	265	25,28 (32,08)	125	16,53 (25,62)	291	-4,61 [-8,90; -0,31]			
Verstopfung									
Pembrolizumab ^b	324	15,53 (26,53)	139	8,63 (18,10)	340	-4,62 [-8,14; -1,10]	-2,14 [-6,64; 2,35]	0,349	-
SoC ^c	265	15,85 (24,28)	125	12,53 (21,86)	291	-2,48 [-6,19; 1,23]			
Diarrhö									
Pembrolizumab ^b	324	7,20 (16,88)	139	8,63 (20,20)	340	2,60 [-0,28; 5,48]	0,49 [-3,49; 4,47]	0,807	-
SoC ^c	265	5,16 (14,89)	125	8,00 (16,06)	291	2,11 [-0,96; 5,17]			
EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen									
Schmerzen									
Pembrolizumab ^b	324	32,74 (26,26)	139	16,13 (17,06)	340	-15,03 [-18,17; -11,88]	-3,03 [-7,03; 0,96]	0,136	-
SoC ^c	265	35,31 (26,50)	125	19,87 (21,03)	291	-11,99 [-15,26; -8,72]			
Schluckprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	25,33 (27,85)	139	23,50 (23,10)	340	1,25 [-2,46; 4,95]	-0,22 [-5,22; 4,78]	0,931	-
SoC ^c	265	26,26 (27,15)	125	22,93 (23,92)	291	1,47 [-2,45; 5,38]			
Gefühlsstörungen									
Pembrolizumab ^b	324	10,24 (18,75)	139	24,34 (26,10)	340	15,25 [11,33; 19,16]	1,82 [-3,59; 7,23]	0,508	-
SoC ^c	265	9,31 (17,51)	125	22,40 (24,87)	291	13,43 [9,34; 17,51]			
Sprachprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	25,62 (27,85)	139	28,78 (26,91)	340	6,10 [2,27; 9,92]	0,99 [-4,23; 6,21]	0,709	-
SoC ^c	265	25,20 (27,27)	125	27,20 (24,05)	291	5,10 [1,10; 9,11]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ		Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ		Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ⁱ		Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen									
Pembrolizumab ^b	324	28,25 (30,36)	139	27,70 (27,44)	340	4,05 [0,14; 7,95]	1,19 [-4,10; 6,47]	0,660	-
SoC ^c	265	26,59 (27,96)	125	26,87 (25,42)	291	2,86 [-1,26; 6,99]			
Probleme mit Sozialkontakten									
Pembrolizumab ^b	324	14,69 (21,95)	139	17,84 (22,27)	340	6,70 [3,58; 9,83]	2,25 [-2,13; 6,63]	0,313	-
SoC ^c	265	15,09 (21,69)	125	16,96 (20,35)	291	4,45 [1,14; 7,77]			
Verminderte Sexualität									
Pembrolizumab ^b	321	23,36 (33,14)	135	20,99 (29,01)	340	2,45 [-2,19; 7,09]	-2,62 [-8,87; 3,63]	0,410	-
SoC ^c	264	25,63 (34,02)	125	26,80 (30,22)	290	5,07 [0,21; 9,93]			
Zahnprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	27,06 (36,04)	139	24,94 (34,07)	340	-0,64 [-6,25; 4,97]	0,49 [-6,86; 7,85]	0,895	-
SoC ^c	265	24,28 (32,72)	125	24,27 (32,07)	291	-1,13 [-6,96; 4,69]			
Probleme beim Mundöffnen									
Pembrolizumab ^b	324	24,18 (32,68)	139	26,14 (29,97)	340	3,48 [-0,89; 7,86]	-2,40 [-8,26; 3,46]	0,420	-
SoC ^c	265	27,04 (33,87)	125	28,00 (29,45)	291	5,89 [1,30; 10,48]			
Mundtrockenheit									
Pembrolizumab ^b	324	23,87 (28,73)	139	41,25 (34,89)	340	19,51 [14,28; 24,73]	6,64 [-0,26; 13,55]	0,059	-
SoC ^c	265	21,51 (29,35)	125	35,73 (31,45)	291	12,87 [7,45; 18,28]			
Klebriger Speichel									
Pembrolizumab ^b	324	28,81 (34,00)	139	35,97 (34,07)	340	9,52 [4,18; 14,86]	3,43 [-3,53; 10,39]	0,333	-
SoC ^c	265	27,80 (33,50)	125	32,80 (29,93)	291	6,09 [0,53; 11,65]			
Husten									
Pembrolizumab ^b	324	21,50 (25,03)	139	19,90 (23,30)	340	-0,81 [-4,88; 3,27]	-0,10 [-5,59; 5,38]	0,971	-
SoC ^c	265	24,65 (27,45)	125	21,33 (24,83)	291	-0,71 [-4,94; 3,53]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ		Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ		Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ⁱ		Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Krankheitsgefühl									
Pembrolizumab ^b	324	22,63 (28,41)	139	17,27 (22,47)	340	-3,88 [-7,76; -0,00]	1,42 [-3,65; 6,50]	0,581	-
SoC ^c	265	26,92 (31,60)	125	15,73 (22,63)	291	-5,31 [-9,40; -1,22]			
Schmerzmittleinnahme									
Pembrolizumab ^b	324	22,33 (15,70)	139	10,79 (15,65)	340	-9,65 [-12,23; -7,06]	3,01 [-0,48; 6,51]	0,091	-
SoC ^c	265	23,14 (15,39)	125	9,07 (14,89)	291	-12,66 [-15,39; -9,93]			
Nahrungsergänzungsmittleinnahme									
Pembrolizumab ^b	324	8,44 (14,52)	139	7,43 (13,93)	340	-0,57 [-2,80; 1,66]	-0,76 [-3,82; 2,30]	0,625	-
SoC ^c	265	9,31 (14,98)	125	8,27 (14,45)	291	0,19 [-2,18; 2,56]			
Ernährungssondeneinsatz									
Pembrolizumab ^b	324	2,47 (8,74)	139	5,52 (12,43)	340	5,57 [3,67; 7,47]	2,98 [0,30; 5,65]	0,029	0,24 [0,02; 0,45]
SoC ^c	265	2,26 (8,40)	125	3,47 (10,22)	291	2,59 [0,54; 4,65]			
Gewichtsabnahme									
Pembrolizumab ^b	324	15,43 (16,65)	139	8,63 (14,66)	340	-6,33 [-8,96; -3,69]	3,93 [0,67; 7,19]	0,018	0,29 [0,05; 0,54]
SoC ^c	265	15,47 (16,66)	125	5,07 (12,02)	291	-10,26 [-12,99; -7,53]			
Gewichtszunahme									
Pembrolizumab ^b	324	4,22 (11,10)	139	11,27 (15,83)	340	7,09 [4,23; 9,95]	-2,33 [-6,25; 1,58]	0,241	-
SoC ^c	265	4,53 (11,44)	125	14,13 (16,54)	291	9,42 [6,44; 12,41]			
EQ-5D VAS									
Pembrolizumab ^b	325	71,78 (19,94)	140	76,91 (15,00)	340	2,42 [-0,22; 5,06]	-0,08 [-3,49; 3,33]	0,963	-
SoC ^c	265	70,10 (20,06)	125	76,40 (17,22)	290	2,50 [-0,27; 5,27]			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab ^b	324	63,73 (20,36)	139	70,44 (18,18)	340	4,00 [1,14; 6,86]	-0,29 [-4,12; 3,54]	0,881	-
SoC ^c	265	62,52 (21,69)	125	70,93 (18,83)	291	4,29 [1,29; 7,29]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 689 ^a							Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ		Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ		Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ^j		Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	74,13 (21,51)	139	81,18 (19,54)	340	5,43 [2,55; 8,31]	1,25 [-2,72; 5,22]	0,537	-
SoC ^c	265	71,35 (22,27)	125	79,00 (20,89)	291	4,18 [1,16; 7,21]			
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	87,91 (19,38)	139	88,49 (15,52)	340	-1,38 [-3,89; 1,12]	2,45 [-1,00; 5,90]	0,163	-
SoC ^c	265	87,30 (18,24)	125	85,73 (17,16)	291	-3,83 [-6,47; -1,19]			
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	86,38 (17,24)	139	84,12 (15,28)	340	-6,87 [-9,32; -4,43]	-1,76 [-5,20; 1,67]	0,314	-
SoC ^c	265	86,42 (17,67)	125	85,12 (17,02)	291	-5,11 [-7,69; -2,54]			
Rollenfunktion									
Pembrolizumab ^b	324	80,56 (25,41)	139	79,26 (22,77)	340	-5,94 [-9,72; -2,16]	0,05 [-5,06; 5,15]	0,985	-
SoC ^c	265	82,52 (25,34)	125	79,47 (21,81)	291	-5,99 [-9,95; -2,02]			
Soziale Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	80,81 (24,35)	139	83,69 (20,51)	340	-2,29 [-5,82; 1,24]	0,90 [-3,90; 5,69]	0,714	-
SoC ^c	265	79,62 (25,04)	125	80,13 (22,57)	291	-3,19 [-6,93; 0,55]			
Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b			SoC ^c			Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
	N ⁿ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	N ⁿ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^m [95 %-KI]	p-Wert ^{h,m}	
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	345	171 (49,6)	37,0 [24,9; -]	300	112 (37,3)	Nicht erreicht [30,9; -]	1,14 [0,89; 1,45]	0,307	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	345	263 (76,2)	11,9 [9,3; 14,0]	300	224 (74,7)	9,0 [6,4; 10,0]	0,64 [0,54; 0,78]	< 0,001	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	345	85 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	300	45 (15,0)	Nicht erreicht [28,0; -]	1,01 [0,68; 1,49]	0,970	
a: Database Cutoff Date: 25. Juli 2024									
b: Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie									

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b		SoC ^c		Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^m [95 %-KI]	p-Wert ^{h,m}
c: Standard of Care: Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat, Teilpopulation mit CPS ≥ 1 e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten f: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen g: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod): Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA) h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) i: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen j: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse k: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten und den Stratifizierungsfaktoren Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Status (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$) l: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt m: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate n: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 BICR: Blinded Independent Pathology Review; CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala						

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	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		

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 als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,94] $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 61,8 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,3 % im Interventionsarm und 77,5 % im Kontrollarm; zu Monat 24 lag die Überlebensrate bei 75,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm.

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

Das Gesamtüberleben gilt als bedeutendstes Effektivitätsmaß in der Onkologie. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch die Behandlung mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 689 verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Entsprechend kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

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 gemäß Blinded Independent Central Review (Verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee; BICR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) zugunsten von

Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde für Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden gegenüber Patient:innen, die SoC erhalten haben, um 30,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 59,7 Monaten und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 29,6 Monaten.

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 36,9 % der Patient:innen und unter SoC bei 46,6 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 18,2 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 18,5 %. Fernmetastasen traten bei 6,9 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 15,2 % der Patient:innen unter SoC. Eine lokale Progression und zeitgleiche Fernmetastasierung trat bei 1,2 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, bei Patient:innen, die SoC erhalten haben bei 1,8 %. Eine lokale Progression oder ein Rezidiv traten bei 10,7 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 11,0 % der Patient:innen unter SoC.

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Ereignisfreiem Überleben gemäß BICR zu Monat 12 betrug 74,8 % und 61,3 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 58,2 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 44,9 % unter SoC.

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

Das Ereignisfreie Überleben gilt als patientenrelevanter Endpunkt, der das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes abbildet. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden.

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

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

In der für den Endpunkt maßgeblichen Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein numerischer Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,15]; $p = 0,292$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Quality of Life Questionnaire (QLQ) – Core 30 (C30) noch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-(Head and Neck Cancer Module) – Core 35 (H&N35) oder in der EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala; EQ-5D VAS) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund abnehmender Rücklaufquoten als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu SoC keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit SoC. Insbesondere bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich beim Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Bei den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die dokumentierten Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar. Dies ist besonders unter dem Umstand zu berücksichtigen, dass mit

Pembrolizumab bereits in der neoadjuvanten Phase eine aktive Substanz verabreicht wird und zudem im Interventionsarm insgesamt eine längere Beobachtungszeit vorliegt.

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

Gesamtfazit

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 689 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) ableiten.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 689 weist auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und hat somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab 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 eine bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos sowie eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC. Somit ist festzuhalten, dass die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur rein adjuvanten Therapie mit SoC trotz höherer Wirksamkeit keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, was als bedeutender Erfolg angesehen und besonders positiv gewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein deutlicher Vorteil in den Schweren Unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab gegenüber SoC. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Pembrolizumab nun erstmals ein hochwirksamer und gut verträglicher perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung steht, der maßgeblich zur Deckung des hohen medizinischen Bedarfs beiträgt. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass sich die Verabreichung einer zusätzlichen aktiven Substanz – auch in Form einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapiephase – nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

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 lokal fortgeschrittenem HNSCC. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC orientieren sich basierend auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689. Aus diesem Grund konzentriert sich das vorliegende Dossier auf Patient:innen in den Tumorstadien III-IVA, bei denen der Tumor primär resezierbar ist. Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des HNSCC, 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)

Der aktuelle Standard bei der Behandlung von Patient:innen mit neu diagnostiziertem, resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC umfasst die chirurgische Resektion des Tumors zusammen mit einer Dissektion der Halslymphknoten, gefolgt von Strahlentherapie – entweder allein oder in Kombination mit Cisplatin-basierter Chemotherapie. Die Entscheidung über die geeignete postoperative Therapie erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit vom postoperativen Vorhandensein pathologischer Merkmale, die mit einem hohen Rezidivrisiko einhergehen; z. B. extranodaler Ausdehnung und/oder positiven Resektionsrändern. Seit vor etwa 20 Jahren demonstriert wurde, dass durch die Hinzunahme von Cisplatin zur adjuvanten Strahlentherapie bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko überlegene Ergebnisse gegenüber alleiniger Strahlentherapie erzielt wurden, hat sich der anerkannte Behandlungsstandard für diese Population nicht mehr geändert. Ebenso gab es bis zur vorliegenden Zulassungserweiterung von Pembrolizumab keine zugelassenen Therapieoptionen, die vor der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Operation oder nach Abschluss der postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie gegeben werden konnten.

Da für die kurative Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC neben der essenziell durchzuführenden Tumorresektion bislang nur strahlen- und/oder chemotherapeutische Optionen samt Einschränkungen bei der Wirksamkeit und nebenwirkungsbedingten Risiken verfügbar sind, besteht ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsstrategien, mit denen die Rezidivraten gesenkt und das Gesamtüberleben verbessert werden können. Die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 689 ist die erste positive Phase-III-Studie seit mehr als zwei Jahrzehnten für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC und erbrachte überzeugende Wirksamkeitsdaten für die Behandlung mit Pembrolizumab im perioperativen Setting. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zum bisherigen Therapiestandard verlängert die Überlebensdauer der Patient:innen und senkt das Sterberisiko gegenüber der alleinigen adjuvanten Standard-Radiotherapie (mit oder ohne Cisplatin). Darüber hinaus reduziert Pembrolizumab das Risiko einer Krankheitsprogression, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen, und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Tumorfreiheit. Die zusätzliche Gabe der aktiven Substanz – auch in Form einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapiephase – geht nicht mit einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher; die Nebenwirkungen zeigen sogar Vorteile. Bemerkenswert ist außerdem, dass in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 689 im Interventionsarm durch Pembrolizumab die Verteilung zwischen niedrigem und hohem postoperativen Risiko zugunsten des niedrigen postoperativen Risikos verschoben wird, sodass häufiger auf Cisplatin verzichtet und die damit einhergehenden Belastungen für die Patient:innen vermieden werden können.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmals ein perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung. Hierdurch wird der bisherige aus rein adjuvanten Therapieoptionen bestehende Behandlungsstandard signifikant um eine innovative und hochwirksame perioperative Therapie erweitert und leistet somit einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	1.907-4.666
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem HNSCC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.907-4.666
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	<u>Niedriges postoperatives Risikoprofil</u> Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Radiotherapie 85.940,49 € - 90.565,98 € ^b
		<u>Hohes postoperatives Risikoprofil</u> Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Radiotherapie + Cisplatin 86.752,21 € - 91.409,41 € ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angaben beinhalten ausschließlich die Kosten der intravenösen Darreichungsform von Pembrolizumab. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt für die subkutane Darreichungsform von Pembrolizumab zwar bereits eine Zulassung in der EU vor, die Markteinführung in Deutschland ist jedoch noch nicht erfolgt. Die Jahrestherapiekosten für die subkutane Darreichungsform von Pembrolizumab können abweichen. EU: Europäische Union; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	Neoadjuvante Phase: Keine	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem HNSCC mit niedrigem postoperativem Risikoprofil	4.605,49 € - 5.200,39 €
		Adjuvante Phase: Radiotherapie		
		Neoadjuvante Phase: Keine	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem HNSCC mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	5.417,21 € - 6.043,82 €
		Adjuvante Phase: Radiotherapie + Cisplatin		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region				

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.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflasche zu prüfen, um sicherzustellen, dass die korrekte Formulierung (intravenös oder subkutan) hergestellt und dem Patienten wie verschrieben gegeben wird, um das Risiko für Medikationsfehler zu verringern.

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

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.

KEYTRUDA® 395 mg Injektionslösung / KEYTRUDA® 790 mg Injektionslösung:

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® Injektionslösung bei Erwachsenen beträgt entweder:

- 395 mg alle 3 Wochen als subkutane Injektion über einen Zeitraum von einer Minute oder
- 790 mg alle 6 Wochen als subkutane Injektion über einen Zeitraum von zwei 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 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.