

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: 24.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	3
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.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin geeignet	19
Tabelle 1-8: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin ungeeignet	20
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BICR	Blinded Independent Central Review
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BTC	Biliary Tract Cancer (biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EAU	European Association of Urology
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
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
ESMO	European Society For Medical Oncology
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 Ration

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
MSH-I	Microsatellite Instability-High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
Plat+Gem	Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-Negative breast cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
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	C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.1, C68.8, C68.9
Alpha-ID	I85475, I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I134928, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I134759, I14599, I22425, I134041, I22424, I133628, I30262, I15091, I103444, I134760, I15093, I134042, I15092, I133629, I112192, I15360, I134761, I15359, I134043, I15361, I133630, I15411, I134762, I15410, I134044, I15412, I133631, I15288, I134763, I15290, I134045, I15289, I133632, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I134764, I14846, I14847, I134046, I14843, I14844, I133633, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I134047, I20688, I20687, I133634, I22501, I134048, I133635, I22503, I22502, I133924, I104386, I134766, I134049, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I134765, I13892, I13893, I13899, I110775, I127451, I13894, I14333, I130486, I133138, I116423, I14331, I13896, I14332, I14334, I102605, I22890, I102606, I22763, I22762, I104523, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I23597, I104922, I23596, I23595, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483, I120197, I22909, I135143, I131554

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 Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	29.08.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	22.06.2022
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.06.2022
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<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	27.01.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^c	
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^d	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	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 (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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer</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] \geq 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 Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021
Zervixkarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 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, GEJ</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.	23.08.2023
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023
Biliäres Karzinom (<i>biliary tract carcinoma, BTC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>c: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>d: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“</p> <p>e: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal</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-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Cisplatin geeignet <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
		Cisplatin ungeeignet <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Am 25. Januar 2023 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-288) zur zVT für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt“ statt.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierFolgende Therapien wurden vom G-BA als zVT festgelegt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber der vom G-BA als zVT benannten Therapie.

Nach der G-BA-Beratung kam es zu einer Änderung des Anwendungsgebietes in „KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“. Die Rationale für die Änderung des Anwendungsgebietes beruht u.a. auf dem Nicht-Vorhandensein des Konzeptes der Platin-Eignung in nationalen sowie internationalen Leitlinien sowie der bereits in internationalen Leitlinien implementierten Empfehlung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin als präferiertes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms unabhängig von der Platin-Eignung. MSD geht davon aus, dass diese Änderung keinen Einfluss auf die Festlegung der zVT hat.

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 in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE A39 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE A39 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber der Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind) (Chemotherapie ± Avelumab) zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab betrachtet. In der Studie KEYNOTE A39 wurden sowohl Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, als auch Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind, eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung werden die Subpopulationen der Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind, getrennt betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung, PD-L1-Expression und dem Vorhandensein von Lebermetastasen in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE A39 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von einem Datenschnitt vor (Datenschnitt 08. August 2023, Interimsanalyse I – präspezifiziert).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefern Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin geeignet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	240 ^h	69 (28,8)	31,54 [25,43; -]	242 ⁱ	110 (45,5)	18,37 [15,57; 27,53]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	240 ^h	115 (47,9)	12,81 [10,41; -]	242	157 (64,9)	6,47 [6,28; 7,66]	0,48 [0,37; 0,61]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	240 ^h	113 (47,1)	20,90 [13,21; 25,59]	242 ⁱ	161 (66,5)	8,84 [7,56; 10,41]	0,52 [0,41; 0,67]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	210 ⁱ	169 (80,5)	0,4 [0,4; 0,6]	189 ^j	157 (83,1)	0,4 [0,4; 0,6]	0,80 [0,64; 1,00]	0,052
Übelkeit und Erbrechen	210 ⁱ	131 (62,4)	2,0 [1,1; 4,6]	189 ^j	142 (75,1)	0,4 [0,4; 0,8]	0,54 [0,42; 0,69]	< 0,001
Schmerzen	210 ⁱ	147 (70,0)	0,7 [0,5; 1,3]	189 ^j	130 (68,8)	1,1 [0,6; 1,4]	0,97 [0,76; 1,23]	0,801
Atemnot (Dyspnoe)	210 ⁱ	134 (63,8)	2,4 [1,6; 4,6]	189 ^j	107 (56,6)	2,0 [1,7; 3,9]	1,00 [0,77; 1,29]	0,973
Schlaflosigkeit	210 ⁱ	125 (59,5)	2,3 [0,9; 4,5]	189 ^j	113 (59,8)	2,0 [0,9; 3,8]	0,85 [0,65; 1,09]	0,203
Appetitverlust	210 ⁱ	141 (67,1)	0,9 [0,6; 1,7]	189 ^j	130 (68,8)	0,6 [0,4; 0,9]	0,77 [0,61; 0,98]	0,037
Verstopfung	210 ⁱ	125 (59,5)	2,2 [1,5; 4,5]	189 ^j	133 (70,4)	0,7 [0,4; 1,3]	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,001
Diarrhö	210 ⁱ	132 (62,9)	2,0 [1,3; 3,8]	189 ^j	96 (50,8)	3,1 [2,0; 10,1]	1,15 [0,88; 1,51]	0,290
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 2 Punkte in den BPI-SF Skalen								
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	210 ⁱ	130 (61,9)	2,0 [1,3; 4,5]	189 ^j	113 (59,8)	1,8 [1,1; 3,2]	0,93 [0,72; 1,21]	0,601
Schmerzbeeinträchtigung	210 ⁱ	122 (58,1)	3,9 [2,0; 8,0]	189 ^j	97 (51,3)	4,5 [2,0; 7,3]	1,01 [0,77; 1,32]	0,959
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	210 ⁱ	138 (65,7)	2,5 [1,3; 5,2]	189 ^j	110 (58,2)	2,2 [1,6; 3,2]	0,99 [0,77; 1,28]	0,948
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	210 ⁱ	158 (75,2)	0,7 [0,6; 1,3]	189 ^j	132 (69,8)	0,9 [0,6; 1,1]	0,93 [0,73; 1,17]	0,519
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	210 ⁱ	165 (78,6)	1,1 [0,6; 1,6]	189 ^j	136 (72,0)	0,9 [0,6; 1,1]	0,91 [0,72; 1,17]	0,407
Rollenfunktion	210 ⁱ	164 (78,1)	0,6 [0,4; 0,8]	189 ^j	140 (74,1)	0,4 [0,4; 0,9]	0,90 [0,71; 1,13]	0,343
Soziale Funktion	210 ⁱ	161 (76,7)	0,7 [0,5; 1,1]	189 ^j	129 (68,3)	0,9 [0,6; 1,1]	1,08 [0,85; 1,36]	0,526
Emotionale Funktion	210 ⁱ	120 (57,1)	3,2 [2,0; 10,1]	189 ^j	93 (49,2)	3,8 [2,0; -]	1,05 [0,80; 1,37]	0,751

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f}	p-Wert ^{e,f,g}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Kognitive Funktion	210 ⁱ	143 (68,1)	1,8 [1,1; 2,3]	189 ^j	130 (68,8)	0,9 [0,6; 1,5]	0,82 [0,64; 1,04]	0,098
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	239 ^j	107 (44,8)	Nicht erreicht [41,71; -]	236 ^k	83 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,69; 1,26]	0,639
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	239 ^j	164 (68,6)	18,14 [12,86; 26,71]	236 ^k	175 (74,2)	6,14 [4,29; 8,00]	0,51 [0,41; 0,65]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	239 ^j	92 (38,5)	83,86 [52,00; -]	236 ^k	58 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,65; 1,34]	0,725
a: Datenschnitt: 08. August 2023								
b: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)								
f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin geeignet								
i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set, Subpopulation Cisplatin geeignet								
j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation Cisplatin geeignet								
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala								

Tabelle 1-8: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f}	p-Wert ^{e,f,g}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Mortalität								
Gesamtüberleben	202 ^h	64 (31,7)	Nicht erreicht [22,93; -]	202 ⁱ	116 (57,4)	12,91 [11,43; 15,93]	0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	202 ^h	108 (53,5)	10,61 [8,31; 15,28]	202	150 (74,3)	6,14 [5,82; 6,24]	0,42 [0,33; 0,54]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	202 ^h	91 (45,0)	18,69 [15,11; -]	202 ⁱ	152 (75,2)	7,16 [6,31; 8,15]	0,39 [0,30; 0,51]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	166 ⁱ	130 (78,3)	0,6 [0,4; 0,8]	166 ⁱ	131 (78,9)	0,4 [0,4; 0,6]	0,84 [0,65; 1,07]	0,152
Übelkeit und Erbrechen	166 ⁱ	103 (62,0)	1,8 [1,1; 2,7]	166 ⁱ	117 (70,5)	0,9 [0,4; 1,5]	0,71 [0,54; 0,92]	0,011
Schmerzen	166 ⁱ	106 (63,9)	1,1 [0,7; 1,8]	166 ⁱ	117 (70,5)	0,9 [0,5; 1,3]	0,78 [0,60; 1,02]	0,069
Atemnot (Dyspnoe)	166 ⁱ	101 (60,8)	2,0 [1,3; 2,7]	166 ⁱ	103 (62,0)	1,5 [1,1; 2,2]	0,87 [0,66; 1,15]	0,336
Schlaflosigkeit	166 ⁱ	101 (60,8)	1,5 [1,1; 2,2]	166 ⁱ	92 (55,4)	1,3 [0,9; 2,2]	0,96 [0,72; 1,28]	0,793
Appetitverlust	166 ⁱ	116 (69,9)	0,9 [0,7; 1,3]	166 ⁱ	110 (66,3)	1,1 [0,6; 1,5]	0,94 [0,72; 1,23]	0,664
Verstopfung	166 ⁱ	93 (56,0)	2,2 [1,5; 3,1]	166 ⁱ	112 (67,5)	0,4 [0,4; 0,9]	0,51 [0,39; 0,68]	< 0,001
Diarrhö	166 ⁱ	101 (60,8)	2,0 [1,3; 3,2]	166 ⁱ	77 (46,4)	4,5 [2,0; -]	1,37 [1,02; 1,85]	0,037
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 2 Punkte in den BPI-SF Skalen								
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	166 ⁱ	85 (51,2)	3,2 [1,6; 10,7]	166 ⁱ	104 (62,7)	1,3 [0,7; 2,2]	0,67 [0,50; 0,89]	0,006
Schmerzbeeinträchtigung	166 ⁱ	78 (47,0)	9,4 [1,8; -]	166 ⁱ	96 (57,8)	1,8 [1,3; 3,2]	0,67 [0,49; 0,90]	0,009
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	166 ⁱ	105 (63,3)	1,5 [1,0; 3,2]	166 ⁱ	110 (66,3)	1,3 [0,9; 2,0]	0,84 [0,64; 1,10]	0,202
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	166 ⁱ	117 (70,5)	1,1 [0,6; 1,6]	166 ⁱ	113 (68,1)	0,9 [0,6; 1,3]	0,97 [0,74; 1,26]	0,803
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	166 ⁱ	121 (72,9)	1,1 [0,7; 1,6]	166 ⁱ	124 (74,7)	0,7 [0,4; 1,1]	0,78 [0,61; 1,01]	0,062
Rollenfunktion	166 ⁱ	125 (75,3)	0,7 [0,5; 1,1]	166 ⁱ	136 (81,9)	0,4 [0,4; 0,6]	0,69 [0,54; 0,89]	0,004
Soziale Funktion	166 ⁱ	118 (71,1)	0,9 [0,6; 1,3]	166 ⁱ	111 (66,9)	0,9 [0,4; 1,1]	0,98 [0,75; 1,28]	0,877
Emotionale Funktion	166 ⁱ	90 (54,2)	4,5 [2,1; 9,4]	166 ⁱ	94 (56,6)	2,0 [1,1; 3,2]	0,77 [0,58; 1,04]	0,088
Kognitive Funktion	166 ⁱ	112 (67,5)	1,5 [1,1; 1,8]	166 ⁱ	114 (68,7)	0,9 [0,6; 1,5]	0,83 [0,64; 1,08]	0,173
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	201 ^j	113 (56,2)	33,00 [20,86; 57,14]	197 ^k	86 (43,7)	23,29 [18,29; -]	0,91 [0,67; 1,22]	0,525
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	201 ^j	157 (78,1)	11,14 [8,57; 17,29]	197 ^k	166 (84,3)	3,14 [2,14; 4,00]	0,46 [0,36; 0,58]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	201 ^j	83 (41,3)	88,43 [42,86; -]	197 ^k	35 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [1,17; 2,66]	0,007

a: Datenschnitt: 08. August 2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	Patient:innen mit Ereignis N	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} n (%)	[95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} n (%)	[95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
<p>b: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventor – Short Form; 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; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Cisplatin geeignet ja
		Cisplatin ungeeignet ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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)

Subpopulation Cisplatin geeignet

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in der Subpopulation Cisplatin geeignet in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,54 [0,40; 0,73]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei 31,54 Monaten und im Kontrollarm bei 18,37 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 80,7 % im Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 70,2 % im Interventionsarm und bei 50,7 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 46,0 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 52,0 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 12,81 Monaten und im Kontrollarm bei 6,47 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Progressionsfreiem Überleben 53,6 % im Interventionsarm und 25,9 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 46,2 % im Interventionsarm und bei 15,4 % im Kontrollarm.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 48,0 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 20,90 Monaten und im Kontrollarm bei 8,84 Monaten.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; $p < 0,001$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,61; 0,98]; $p = 0,037$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,45; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die betrachteten Skalen des BPI-SF zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitsstatus (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Subpopulation Cisplatin geeignet ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und liegt im Kontrollarm bei 12,91 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 75,2 % im Interventionsarm und 54,5 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 68,7 % im Interventionsarm und bei 37,5 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 59,0 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 58 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 10,61 Monaten und im Kontrollarm bei 6,14 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Progressionsfreiem Überleben 47,3 % im Interventionsarm und 16,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 41,1 % im Interventionsarm und bei 7,3 % im Kontrollarm.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 61 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 18,69 Monaten und im Kontrollarm bei 7,16 Monaten.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; $p = 0,011$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,39; 0,68]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In der Symptomskala Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,02; 1,85]; $p = 0,037$) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim BPI-SF zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte für die Skala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,006$) und für die Skala Schmerzbeeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; $p = 0,009$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitsstatus (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In allen anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Effekte. Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,17; 2,66]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Im Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen. Für den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE A39.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin in beiden Subpopulationen signifikant verlängert werden. Für Patient:innen in diesem fortgeschrittenem Stadium kann so eine Verdoppelung der verbleibenden Überlebenszeit erreicht werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich in diesem außergewöhnlichen Maße auch im Progressionsfreien Überleben wider. Auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte deutlich verlängert werden. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergehen, geschützt werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin stimmt zudem mit den bereits etablierten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe überein.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin umfasst erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinienbehandlung. Die Patient:innen haben ein muskelinvasives Karzinom, das bereits die Basalmembran durchbrochen hat, in andere Organe eingedrungen ist und Metastasen in Lymphknoten oder Fernmetastasen verursacht hat. Für diese Patient:innen ist eine kurative Behandlung nur in Ausnahmefällen angezeigt, weshalb vornehmlich ein palliatives Therapieziel infrage kommt.

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)

Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien konnten bei Patient:innen mit metastasierendem Urothelkarzinom nur mediane Überlebenszeiten von 3-6 Monaten beobachtet werden. Durch Einführung von Zweifach- und Dreifachkombinationschemotherapien konnten in der Erstlinientherapie die medianen Überlebenszeiten für die Patient:innen auf bis zu 16 Monaten verlängert werden. Mittlerweile hat sich die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin bzw. die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin für Patient:innen, die aufgrund von Komorbiditäten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind, als Standard etabliert. Seit Kurzem ist zudem Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platin-basierter Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die relativ kurze Überlebensdauer bei bestehenden Erstlinientherapien in Verbindung mit der Tatsache, dass viele Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine anschließende Therapie ablehnen oder aufgrund der hohen Sterblichkeit nicht in der Lage sind, eine solche zu erhalten, verdeutlicht den weiterhin bestehenden Bedarf an verträglichen Erstlinien-Behandlungsoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern und die Lebensqualität erhalten.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann dieser therapeutische Bedarf bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom gedeckt werden. In der Studie KEYNOTE A39 zeigte sich eine sehr deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin gegenüber dem Vergleichsarm unabhängig von der Cisplatin-Eignung. In der Subpopulation Cisplatin geeigneter Patient:innen zeigte sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von mehr als 13 Monaten im Vergleich zur zVT (31,54 Monate im Vergleich zu 18,37 Monaten). Die mediane Überlebenszeit für die Patientenpopulation, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist, wurde im Interventionsarm nicht erreicht und liegt im Kontrollarm bei 12,91 Monaten.

Auf Basis der Ergebnisse der Studie KEYNOTE A39 wird die Kombination aus Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin bereits jetzt in internationalen Leitlinien empfohlen. So bezeichnen die European Association of Urology (EAU) und die European Society for Medical Oncology (ESMO) die Therapie mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin in ihren aktuellsten Leitlinien als präferiertes Therapieregime bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom unabhängig von der Platin-Eignung und damit als neuen Behandlungsstandard für Patient:innen, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: 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 oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Cisplatin geeignet 1.027–1.515
		Cisplatin ungeeignet 616–1.082
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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 oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Cisplatin geeignet: Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.027–1.515
		Cisplatin ungeeignet: Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	616–1.082
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-12 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 1-12: 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 oder metastasierenden Urothelkarzinoms	192.080,77 € ^b - 193.052,48 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus		

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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 oder metastasierenden Urothelkarzinoms	Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin	Cisplatin geeignet: Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	14.324,44 € ^b – 14.358,24 € ^c
		Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin	Cisplatin ungeeignet: Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	5.566,56 €
		Avelumab-Monotherapie	Patient:innen, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (Erstlinien-Erhaltungstherapie)	85.310,72 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei 3.000 ml Hydratation pro Tag</p> <p>c: Bei 4.400 ml Hydratation pro Tag</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Zulassungsstudie KEYNOTE A39

Zur Behandlung des Urothelkarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet: Die Patienten erhielten 200 mg Pembrolizumab an Tag 1 und 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus.

Dabei sollte - sofern die Gabe am selben Tag erfolgt - KEYTRUDA® nach Enfortumab Vedotin gegeben werden.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bei Pembrolizumab bis zu einem Maximum von 35 Zyklen (bis zu ca. 2 Jahren) fortgeführt werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika (im vorliegenden Anwendungsgebiet: Enfortumab Vedotin) zu berücksichtigen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Zulassungsstudie KEYNOTE A39

Im Allgemeinen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren höher als bei Patienten < 65 Jahren. Dies galt insbesondere für schwerwiegende Nebenwirkungen (56,3 % bzw. 35,3 %) und Nebenwirkungen von \geq Grad 3 (80,3 % bzw. 64,2 %).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.