

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: 14.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
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 .....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 868 .....	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BTC	Biliary Tract Carcinoma (Biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FACT-En TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index
FACT/GOG-NTx-4	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 4
FDA	Food and Drug Administration
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität)
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
nab	Nanoparticle albumin bound (Nanopartikel-Albumin-gebunden)
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand-1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SF	Short Form
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH
<b>Anschrift:</b>	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V.
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1] -Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA®
<b>ATC-Code:</b>	L01FF02
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42392
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	10749897
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C54.1
<b>Alpha-ID</b>	I27787, I27788, I135121, I134271, I128971
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death-1; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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	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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Melanom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. <sup>a</sup>	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). <sup>b</sup>	22.06.2022
<b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)</b>	
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] $\geq 50$ %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren	27.01.2017

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
(TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA <sup>®</sup> ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>c</sup>	
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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. <sup>d</sup>	09.03.2021
<b>Urothelkarzinom</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	29.08.2024
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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) $\geq$ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>c</sup>	06.07.2018
<b>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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] $\geq$ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</b>	
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
<b>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</b>	
<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> <p>zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.</p> <p>zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.</p> <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> <p>fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.</p> <p>nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.<sup>f</sup></p>	22.06.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Ösophaguskarzinom</b>	
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). <sup>g</sup>	23.11.2023
<b>Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC)</b>	
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
<b>Endometriumkarzinom (<i>endometrial carcinoma</i>, EC)</b>	
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
<b>Zervixkarzinom</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder 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 $\geq$ 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>)</b>	
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
<b>Biliäres Karzinom (<i>biliary tract carcinoma, BTC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>c: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>d: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“</p> <p>e: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal</p>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<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:</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"> <li>- nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.</li> <li>- 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.</li> <li>- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“</li> </ul> <p>Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war die Aufforderung des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.</p> <p>g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BTC: Biliäres Karzinom; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; 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; nab: Nanopartikel-Albumin gebunden; 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin,</li> <li>- <u>Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</u></li> </ul>
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 11. November 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2022-B-234). Darin wurde für das Anwendungsgebiet seitens des G-BA folgende zVT definiert:

- „Eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:

- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin,

- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

Der G-BA weist in der Niederschrift darauf hin, dass in der vorliegenden Therapiesituation eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel der Behandlungsstandard ist. Für eine adäquate Umsetzung der zVT kann sowohl eine Single- als auch eine Multi-Komparator-Studie geeignet sein, wobei Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in jedem Fall umfasst sein sollte. Des Weiteren führt der G-BA aus, dass entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Einschränkung des vorliegenden Anwendungsgebiets basierend auf dem Mismatch-Reparatur (MMR)-Status keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hätte.

Im darauffolgenden Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab legte der G-BA, abweichend von der oben genannten zVT, ausschließlich die Kombination Carboplatin und Paclitaxel als geeigneten Komparator im Anwendungsgebiet des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR) bzw. hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) fest. Aufgrund der besseren Verträglichkeit ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zu bevorzugen. Der G-BA bezieht sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dostarlimab auf diese Empfehlung der S3-Leitlinie und weist darauf hin, dass vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen werde und daher für die Patient:innen im benannten Anwendungsgebiet die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sei, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV).

Basierend auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie sowie der vom G-BA festgelegten zVT im Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt keine spezifische Therapieempfehlung in Abhängigkeit des MMR-Status in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms ableiten.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA und wählt im vorliegenden Dossier Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

## 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 Carboplatin und Paclitaxel stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 868 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 868 ist eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird entsprechend Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein), vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein) sowie Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1 vs. 2) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 868 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Die im Dossier betrachtete Patientenpopulation setzt sich zusammen aus der dMMR- und Mismatch-Reparatur-Profizienz (Proficient Mismatch Repair, pMMR)-Population der Studie. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt dMMR 16. Dezember 2022, pMMR 06. Dezember 2022, Interimsanalyse – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 18. August 2023, Regulatory Update Report – post-hoc). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) zur Ableitung des Zusatznutzens für alle Wirksamkeitseindpunkte sowie unerwünschte Ereignisse herangezogen. Die patientenberichteten Endpunkte werden bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse herangezogen, da dies die längste verblindete Beobachtungsdauer darstellt und eine Entblindung nach diesem Datenschnitt stattfand.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 868

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
<b>Mortalität</b>								
	N <sup>h</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N <sup>h</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,g</sup>
Gesamtüberleben	408	94 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	411	119 (29,0)	32,2 [27,4; 42,7]	0,74 [0,57; 0,97]	0,031
<b>Morbidität</b>								
	N <sup>h</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N <sup>h</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,g</sup>
Progressionsfreies Überleben	408	199 (48,8)	16,8 [13,1; 19,8]	411	257 (62,5)	9,4 [8,5; 11,2]	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	408	190 (46,6)	17,2 [14,0; 22,5]	411	289 (70,3)	9,2 [8,4; 9,9]	0,48 [0,40; 0,58]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
<b>Krankheitssymptomatik</b>								
	N <sup>i</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>j</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>k</sup>	N <sup>i</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>j</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>k</sup>	MWD <sup>k</sup> [95 %-KI]	SMWD <sup>l</sup> [95 %-KI]
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
PROMIS Erschöpfung SF 7a	207	50,94 (8,16)	3,04 (0,44)	203	51,11 (7,96)	2,27 (0,45)	0,77 [-0,37; 1,92]	-
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
PROMIS Körperliche Funktions- fähigkeit SF 8c	202	45,54 (8,69)	-1,91 (0,44)	199	45,89 (9,41)	-1,99 (0,44)	0,08 [-1,05; 1,21]	-
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (FACT-En TOI Auswertungen) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Trial Outcome Index	215	96,03 (16,11)	-2,58 (0,85)	220	94,11 (18,58)	-0,69 (0,86)	-1,89 [-4,08; 0,30]	-
Subskala Körperliches Wohlbefinden	223	23,36 (4,99)	-2,14 (0,29)	224	22,93 (5,33)	-1,54 (0,29)	-0,59 [-1,34; 0,16]	-
Subskala Funktionales Wohlbefinden	220	18,41 (6,31)	-0,67 (0,34)	221	17,86 (7,34)	-0,28 (0,35)	-0,39 [-1,27; 0,49]	-
Subskala Endometriumkarzinom	220	54,03 (7,75)	0,50 (0,38)	224	53,48 (9,51)	1,18 (0,38)	-0,68 [-1,66; 0,30]	-
Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie	212	3,62 (0,88)	-1,01 (0,07)	203	3,64 (0,82)	-0,82 (0,07)	-0,19 [-0,36; -0,01]	-0,17 [-0,32; -0,01]
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Neuropathie (FACT/GOG- Ntx-4)	221	14,14 (3,10)	-3,63 (0,26)	215	14,04 (3,02)	-3,22 (0,26)	-0,41 [-1,07; 0,25]	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>								
	<b>N<sup>m</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereignis- zeit<sup>c,d</sup> [95 %-KI]</b>	<b>N<sup>m</sup></b>	<b>Patient:in- nen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereignis- zeit<sup>c,d</sup> [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>f</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>f,g</sup></b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	391	155 (39,6)	Nicht erreicht [-; -]	388	82 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,43; 2,44]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	391	257 (65,7)	17,7 [13,3; 20,3]	388	191 (49,2)	28,1 [18,9; 74,0]	1,34 [1,11; 1,61]	0,003
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	391	71 (18,2)	104,1 [104,1; -]	388	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [1,04; 2,55]	0,032

a: Datenschnitt: Regulatory Update Report (18. August 2023) für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Endpunkte; Interimsanalyse (06. Dezember 2022) für patientenberichtete Endpunkte

b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten

d: Für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität außer patientenberichtete Endpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen

e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-status und Vorheriger Chemotherapie

f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate

g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population

i: Anzahl der Patient:innen in der Full-Analysis-Set-Population mit verfügbaren Daten

j: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen

k: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Stratifikationsfaktor Vorherige Chemotherapie und Alter zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet

l: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt

m: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-NTx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 4; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF: Short Form; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,74 [0,57; 0,97];  $p = 0,031$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 32,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,1 % im Pembrolizumab-Arm und 82,5 % im Kontrollarm, zu Monat 18 betrug die Überlebensrate 75,85 % im Pembrolizumab-Arm bzw. 69,2 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel moderat verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,75];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 38,0 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 16,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,4 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Das progressionsfreie Überleben der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,40; 0,58];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 17,2 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,2 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

***Krankheitssymptomatik***

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand der Fragebögen Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Erschöpfung Short Form (SF) 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index (FACT-En TOI), Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie (FACT/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 4 [FACT/GOG-NTx-4]) erhoben. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich in den Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM)-Auswertungen des PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) jeweils keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der MMRM-Auswertung zu Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertdifferenz. Das 95 %-KI der zugehörigen standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch der Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt. Es kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie nicht von einem klinisch relevanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als **nicht belegt** anzusehen.

## Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,43; 2,44];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,11; 1,61];  $p = 0,003$ ) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,04; 2,55];  $p = 0,032$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dies spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik wider.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) vom US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Dabei wurden die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht explizit erfasst. MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Format auswerten zu können. Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten insgesamt als hoch zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 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.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit aufgrund der beschriebenen Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab, im Kontext keiner neuen Sicherheitssignale und der Unsicherheiten durch die aufgeführten Verzerrungseffekte, **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

## Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

basiert auf der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte moderat durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich noch deutlicher im Progressionsfreien Überleben wider und ebenso bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die erheblich verlängert wird. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden.

Es ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Gründe für eine vorzeitige Entblindung waren eine Infektion mit der Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Daher kann eine Verzerrung bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, welche potenziell zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist, nicht ausgeschlossen werden. Das Ausmaß der signifikanten Vorteile in den genannten Endpunkten ist in Wahrheit möglicherweise größer.

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dies spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik wider.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 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.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Diese Studie wurde primär aus akademischem Interesse entworfen und durchgeführt, dabei war eine mögliche Einreichung bei Zulassungsbehörden und eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bewertung im Rahmen eines Health Technology Assessments (HTA) für die Studiengruppe zum Zeitpunkt des Studienbeginns nachrangig. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 wurde diese in einer Zusammenarbeit von NRG Oncology und MSD letztendlich zur Zulassung gebracht.

Obwohl es zwischen Industrie und akademischen Gruppen Unterschiede hinsichtlich der Zielsetzung der Studie, des Studiendesigns und der Erfassung von Daten gibt, die gewisse Herausforderungen mit sich bringen, sind derartige Kooperationen sehr wertvoll und wichtig, um die Patient:innen im Anwendungsgebiet zu erreichen.

Trotz dieser aufgeführten Aspekte ist eine hohe Datenqualität gewährleistet, was durch erfolgreiche Zulassungsanträge in verschiedenen Regionen sowie die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) und Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Studie KEYNOTE 868 belegt ist. Auch wenn die Studienergebnisse aufgrund des Therapiewechsels und der Erfassung der Daten ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigen die – potenziell unterschätzten – positiven und statistisch signifikanten Effekte auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod, dass Pembrolizumab eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet ist. Aus ethischer Verantwortung hat sich MSD dazu entschieden, die Studie KEYNOTE 868 zur Zulassung einzureichen, um sicherzustellen, dass Patient:innen im Anwendungsgebiet Zugang zur wirksamen Behandlungsmöglichkeit mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel haben.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Vorteile in der Mortalität und Morbidität, welche mit den beschriebenen Unsicherheiten einhergehen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

## 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 umfasst erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

*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)*

Rund ein Viertel der Patient:innen mit Endometriumkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (III/IV) der Erkrankung. Trotz der guten Prognose in den frühen Krankheitsstadien sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate in diesen fortgeschrittenen Stadien drastisch. Auch Patient:innen, die nach kurativem Therapieansatz ein ausgedehntes lokoregionäres Rezidiv bzw. Fernmetastasen entwickeln, haben eine ähnlich ungünstige Prognose.

Die Behandlung des primär fortgeschrittenen (Stadium III und IV) und rezidivierenden Endometriumkarzinoms hängt maßgeblich davon ab, ob durch eine Operation makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Sofern Aussicht auf eine Komplettresektion des Tumors besteht, wird sowohl in der primär fortgeschrittenen als auch in der rezidivierenden Situation eine operative Therapie durchgeführt. Bei Patient:innen mit nicht lokal therapierbarer Erkrankung kann eine systemische Therapie durchgeführt werden. Für die chemotherapeutische Behandlung eines fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms hat sich in der klinischen Praxis Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als wirksame und handhabbare Therapieoption etabliert.

Mit Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Dostarlimab nach einem Fortschreiten der Erkrankung unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie, und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie für Patient:innen mit dMMR/MSI-H, sowie Durvalumab in Abhängigkeit vom MMR-Status in Kombination mit Chemotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie und Olaparib, wurde das Behandlungsspektrum des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms maßgeblich erweitert. Für Patient:innen in der Erstlinie besteht jedoch auch weiterhin ein Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zielgerichtete und immuntherapeutische Ansätze weiter zu erforschen und somit einem breiteren Patientenkollektiv zugänglich zu machen.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten zeigen, dass mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, unabhängig vom MMR-Status, eine neue, zielgerichtete und wirksame Erstlinientherapie zur Verfügung steht, die einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv leistet.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	610-1.973
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen	610-1.973
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel + Carboplatin  100.610,32 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient: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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patient:innen, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	8.825,22 €-9.240,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.