

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>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## 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 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogener Endpunkte der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33

## 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
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BTC	Biliary Tract Carcinoma (Biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBRT	External Beam Radiation Therapy (Perkutane Strahlentherapie)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EORTC QLQ-CX24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (Nicht anwendbar)
nab	Nanopartikel-Albumin-gebunden
n.c.	Not calculated (Nicht berechnet)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichteter Endpunkt
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCHT	Radiochemotherapie
SD	Standardabweichung
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Propotion Score
VAS	Visuelle Analogskala
VMAT	Volumetrische Arc-Technik
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>	Levelingstraße 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**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>	C53
<b>Alpha-ID</b>	I133115, I23916, I105360, I104502, I102266, I103096, I23917, I133112, I133116, I110395, I23846, I102157, I23847, I23845, I133113, I133117, I133923, I102267, I102269, I104503, I102090, I102268, I108631, I133114, I16815, I112792, I17012, I102158, I102159, I23128, I17011, I23132, I17014, I17010, I30750, I23129, I112025, I23131, I127401, I116427, I20284, I20285, I23130
ASK: Arzneistoffkatalog; Alpha-ID: Alphabethisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; 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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.	21.10.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique		

*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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms.</li> <li>- zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.</li> </ul> <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"> <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.<sup>f</sup></li> </ul>	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 Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt.	21.10.2024
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021
<b>Zervixkarzinom</b>	
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.</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: „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-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; BTC: Biliäres Karzinom; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; 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	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Radiochemotherapie (Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin gefolgt von einer Brachytherapie)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</p>		

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

Am 30. September 2020 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (G-BA-Beratungsanforderung 2020-B-210) statt. Das der Beratung zugrunde gelegte, geplante Anwendungsgebiet lautete „KEYTRUDA<sup>®</sup> ist in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patient:innen [FIGO 2014 Stadium IB2-IIB (nodal-positive) oder FIGO 2014 Stadium III-IVA (entweder nodal-positive oder nodal-negative Erkrankung)] mit einem lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom angezeigt“. Der G-BA hat folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt:

„Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie“.

Der G-BA wies in der Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, entsprechend der nationalen S3 Leitlinie (Stand: September 2014,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Version 1.0), das Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder positivem Lymphknotenbefall (pN1) und ohne klinischen oder pathologischen Befund von Fernmetastasen (c/pM0) verstanden wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht für eine Operation (Hysterektomie) in Frage kommen. Der G-BA stellt fest, dass die Behandlung des Zervixkarzinoms stadienabhängig erfolgt und dass aus den internationalen Leitlinien und den für die G-BA-Beratung eingegangenen Stellungnahmen für das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom im kurativen Setting eine deutliche und einhellige Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit anschließender Brachytherapie als Primärtherapie hervorgeht. Dies trifft laut G-BA auch bei dem gleichzeitigen Vorliegen mehrerer prä- oder postoperativ nachgewiesener Risikofaktoren zu. Als Risikofaktoren werden u. a. die Tumorgroße, die Resektionsränder, der Nachweis von pelvinem bzw. paraaortalem Lymphknotenbefall oder pathologisch bestätigtem Befund für Lymphknotenbefall (pN1) gesehen.

Mit Bezug auf die Radio(chemo)- bzw. Strahlentherapie verweist der G-BA zudem darauf, dass gemäß S3-Leitlinie neue intensitätsmodulierte Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes zum Einsatz kommen sollten. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die Tomotherapie und die volumetrische Arc-Technik (VMAT) sind in der Therapie des Zervixkarzinoms einzusetzen.

Des Weiteren erläuterte der G-BA zum Zeitpunkt der Beratung, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine etwaigen Beschlüsse des G-BA zu stattgefundenen Nutzenbewertungen vorlagen. Dies trifft zum Stand der Einreichung dieses Dossiers nach wie vor zu.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu:

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) handelt es sich bei dieser Änderung um eine Einschränkung und Präzisierung des Anwendungsgebiets, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung hat. Das finale Anwendungsgebiet wird von dem Anwendungsgebiet, das der GBA-Beratung zur Festlegung der zVT zugrunde lag, umfasst und somit bedarf es keiner Anpassung der zVT.

MSD folgt der Auffassung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. In der Studie KEYNOTE A18 erfolgt der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms entsprechend gegenüber der vom G-BA als zVT

benannten perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE A18 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE A18 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Die Studie KN A18 erfüllt somit die vom G-BA bestimmte zVT. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, betrachtet.

Die Randomisierung der Studie erfolgte stratifiziert nach geplanter Art der perkutanen Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) (IMRT/VMAT) vs. Nicht-IMRT/-VMAT), Stadium zu Screening (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB [nodal-positiv] vs. Stadium III-IVA [nodal-negativ/-positiv]) und geplanter Gesamtstrahlendosis, definiert als EBRT + Brachytherapie (< 70 Gray [Gy] vs. ≥ 70 Gy), in die zwei Studienarme.

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

- Radiochemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg Q3W für 5 i.v. Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 400 mg Q6W für 15 i.v. Zyklen
- Radiochemotherapie in Kombination mit Placebo Q3W für 5 i.v. Zyklen gefolgt von Placebo Q6W für 15 i.v. Zyklen

Die Radiochemotherapie wurde während der Q3W Gabe von Pembrolizumab oder Placebo wie folgt verabreicht:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, insgesamt 5 Zyklen (optional konnten auch 6 Zyklen gemäß lokaler Praxis gegeben werden)
- EBRT 40 Tage lang, gefolgt von
- Brachytherapie

Die Studie KEYNOTE A18 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare, zulassungsbezügliche Datenschnitt vom 08. Januar 2024 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 1-7: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogener Endpunkte der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup>			Placebo + RCHT <sup>b</sup>			Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>	
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f,g</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	296	43 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	305	73 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,39; 0,83]	0,004
<b>Morbidität</b>								
<i>Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes</i>								
Progressionsfreies Überleben	296	79 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	305	125 (41,0)	Nicht erreicht [26,3; -]	0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
<i>Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting</i>								
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod	296	71 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	305	118 (38,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,41; 0,74]	< 0,001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>			
	N <sup>h</sup>		N <sup>h</sup>			Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>k</sup>	
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>									
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>									
Erschöpfung									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	30,44 (24,77)	177	18,96 (20,87)	272	-7,89 [-10,95;-4,83]	0,41	0,841	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	30,12 (22,85)	166	17,40 (20,30)	283	-8,30 [-11,41;-5,19]	[-3,62; 4,45]		-
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	8,62 (16,05)	177	4,90 (11,43)	272	-2,97 [-4,86; -1,07]	0,77	0,492	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	8,15 (17,59)	166	2,81 (9,47)	283	-3,74 [-5,68; -1,80]	[-1,44; 2,99]		-
Schmerzen									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	35,89 (32,09)	177	15,82 (25,58)	272	-17,05 [-20,63;-13,47]	-2,16	0,353	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	33,27 (28,47)	166	13,76 (20,51)	283	-14,89 [-18,56;-11,22]	[-6,74; 2,41]		-
Atemnot (Dyspnoe)									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	9,96 (19,02)	177	7,16 (15,04)	272	-1,26 [-3,58; 1,06]	0,33	0,822	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	8,89 (18,04)	166	6,43 (14,17)	283	-1,59 [-3,96; 0,77]	[-2,56; 3,22]		-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	30,78 (30,56)	177	16,38 (24,65)	272	-12,53 [-16,31;-8,76]	-0,45	0,851	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	31,60 (29,96)	166	14,86 (22,77)	283	-12,08 [-15,94; -8,22]	[-5,19; 4,28]		-
Appetitverlust									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	19,28 (25,79)	177	9,42 (20,08)	272	-9,23 [-12,34;-6,12]	2,62	0,155	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	21,23 (28,34)	166	5,22 (13,71)	283	-11,85 [-15,03;-8,67]	[-0,99; 6,24]		-
Verstopfung									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	23,37 (29,72)	177	8,85 (19,55)	272	-13,78 [-17,16;-10,41]	-2,72	0,186	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	24,20 (29,57)	166	10,44 (21,04)	283	-11,07 [-14,51;-7,62]	[-6,75; 1,32]		-
Diarrhö									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	5,36 (15,91)	177	9,98 (19,32)	272	4,89 [2,16; 7,63]	3,83	0,035	0,22
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	6,42 (16,51)	166	6,43 (15,09)	283	1,07 [-1,74; 3,87]	[0,27; 7,38]		[0,02; 0,42]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup>		Placebo + RCHT <sup>b</sup>		Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>				
	N <sup>h</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	N <sup>h</sup>	Mittelwert zu Woche 60 (SD)	N <sup>i</sup>	Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>k</sup>
<b>EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen</b>									
Symptomerleben									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	20,58 (14,73)	177	9,69 (11,85)	272	-10,74 [-12,45;-9,04]	0,06	0,958	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	21,13 (15,72)	166	8,34 (10,94)	281	-10,80 [-12,53;-9,07]	[-2,04; 2,15]		-
Lymphödeme									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	3,99 (12,33)	177	7,16 (18,44)	272	1,66 [-0,81; 4,13]	0,06	0,970	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	6,74 (17,71)	166	6,63 (13,84)	281	1,60 [-0,93; 4,13]	[-3,16; 3,28]		-
Periphere Neuropathien									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	9,78 (18,05)	177	17,51 (24,64)	272	7,70 [4,24; 11,16]	2,99	0,203	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	10,86 (20,91)	166	15,06 (22,49)	281	4,71 [1,17; 8,26]	[-1,61; 7,58]		-
Menopausale Symptome									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	16,86 (24,79)	177	18,08 (27,05)	272	2,62 [-1,35; 6,58]	0,67	0,798	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	16,98 (24,76)	166	17,27 (24,54)	281	1,95 [-2,09; 5,98]	[-4,47; 5,81]		-
<b>PGI-S</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	1,64 (0,95)	177	0,44 (0,61)	272	-1,15 [-1,26; -1,04]	0,00	0,977	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	1,60 (0,88)	165	0,38 (0,60)	281	-1,15 [-1,27; -1,04]	[-0,12; 0,13]		-
<b>EQ-5D VAS</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	258	71,97 (21,30)	177	82,69 (15,29)	272	9,47 [7,08; 11,87]	1,68	0,270	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	266	70,18 (20,14)	165	82,42 (15,34)	281	7,79 [5,36; 10,22]	[-1,31; 4,67]		-
<b>PGI-C</b>									
Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup>		Placebo + RCHT <sup>b</sup>		Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>				
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>m</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>			
Verbesserung zu Woche 54	169	155 (91.7)	158	145 (91.8)	1.00 [0.94; 1.07]	0.985			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>			
	N <sup>h</sup>		N <sup>h</sup>			Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>k</sup>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	64,46 (23,68)	177	75,66 (17,46)	272	10,29 [7,40; 13,18]	1,01	0,581	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	64,14 (21,93)	166	76,10 (19,04)	283	9,28 [6,33; 12,24]	[-2,58; 4,60]		-
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>									
<b>Körperliche Funktion</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	83,78 (18,24)	177	90,58 (13,51)	272	4,75 [2,54; 6,96]	-0,42	0,772	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	83,41 (18,03)	166	92,21 (12,66)	283	5,17 [2,93; 7,41]	[-3,25; 2,42]		-
<b>Rollenfunktion</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	78,74 (27,23)	177	87,38 (21,71)	272	5,22 [1,99; 8,46]	-0,88	0,675	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	79,14 (26,04)	166	89,86 (19,05)	283	6,11 [2,81; 9,40]	[-5,01; 3,25]		-
<b>Emotionale Funktion</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	73,40 (21,94)	177	84,65 (19,15)	272	9,91 [7,11; 12,71]	4,50	0,018	0,24
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	72,75 (21,89)	166	81,93 (21,11)	283	5,41 [2,55; 8,27]	[0,78; 8,23]		[0,04; 0,43]
<b>Kognitive Funktion</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	84,35 (20,85)	177	86,35 (18,56)	272	-0,13 [-2,85; 2,60]	1,83	0,310	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	87,41 (18,73)	166	86,55 (19,32)	283	-1,96 [-4,72; 0,81]	[-1,71; 5,36]		-
<b>Soziale Funktion</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	261	80,71 (23,72)	177	87,48 (19,51)	272	6,10 [3,13; 9,06]	0,34	0,861	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	270	77,96 (24,32)	166	87,65 (19,76)	283	5,76 [2,75; 8,77]	[-3,43; 4,10]		-
<b>EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen</b>									
<b>Sexuelle Aktivität</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	255	95,43 (13,90)	174	94,06 (13,28)	271	-1,84 [-4,19; 0,52]	1,12	0,476	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	258	94,19 (15,72)	164	91,26 (18,42)	278	-2,96 [-5,36; -0,55]	[-1,96; 4,20]		-
<b>Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben</b>									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	253	19,63 (30,95)	172	18,99 (31,44)	271	0,09 [-4,05; 4,23]	3,24	0,237	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	257	19,07 (32,47)	164	13,21 (26,01)	278	-3,15 [-7,35; 1,05]	[-2,14; 8,61]		-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>		Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>		
	N <sup>h</sup>		N <sup>h</sup>		N <sup>i</sup>		Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>j</sup>	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] <sup>k</sup>
Körperbild									
Pembrolizumab+RCHT <sup>b</sup>	259	82,76 (22,86)	177	88,14 (19,66)	272	4,95 [2,05; 7,86]	2,51	0,191	-
Placebo+RCHT <sup>b</sup>	267	79,94 (23,66)	166	85,74 (20,39)	281	2,44 [-0,51; 5,39]	[-1,26; 6,29]		-
Studie: KEYNOTE A18 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup>		Placebo + RCHT <sup>b</sup>		Pembrolizumab + RCHT <sup>b</sup> vs. Placebo + RCHT <sup>b</sup>				
	N <sup>l</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>l</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>m</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>n</sup>			
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	295	100 (33,9)	304	99 (32,6)	1,04 [0,83; 1,31]	0,729			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	295	232 (78,6)	304	213 (70,1)	1,12 [1,02; 1,23]	0,016			
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	295	62 (21,0)	304	46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]	0,061			
<p>a: Datenschnitt: 08.01.24</p> <p>b: Radiochemotherapie (RCHT) als Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT, gefolgt von Brachytherapie)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Mediane Ereigniszeit in Monaten</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geplanter Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/VMAT), Stadium zu Screening (FIGO 2014 IB2-IIB [nodal positiv] vs. III-IVA [nodal-negativ/-positiv], geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT+ Brachytherapie [<math>&lt;70</math> Gy vs. <math>\geq 70</math> Gy]))</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen</p> <p>j: Basierend auf cLDA -Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate</p> <p>k: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>l: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA</p> <p>m: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet.</p> <p>n: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet.</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; 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 – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Gy: Gray; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; VMAT: Volumetrische Arc-Technik</p>									

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	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)

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; p = 0,004). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43 %. Das mediane Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

## Morbidität

### *Progress als Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes*

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

### *Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting*

Für die Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30), für die Symptomskalen des EORTC QLQ-Cervical Cancer Module (EORTC QLQ-CX24), und den Endpunkt Patient Global Impression of Severity (PGI-S), den Endpunkt Patient Global Impression of Change (PGI-C) und für den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist als niedrig zu bewerten und ein **Zusatznutzen** ist als **nicht belegt** anzusehen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) zeigt sich kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist als niedrig zu bewerten und ein **Zusatznutzen** ist als **nicht belegt** anzusehen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,02; 1,23]; p = 0,016) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. In den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist der **Zusatznutzen** als **nicht belegt** anzusehen.

## Fazit

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE A18 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ableiten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte deutlich verlängert werden.

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration möglich und klares Therapieziel ist. Das Scheitern der potenziell kurativen Therapie operationalisiert als Krankheitsprogress zeigt einen erheblichen Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Dies wird durch den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie bestätigt. Im Interventionsarm wechseln weniger Patient:innen von einer potenziell kurativen Behandlung in eine palliative Behandlungssituation. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten des Interventionsarms. Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner PT oder SOC auftraten. Es ist festzuhalten, dass die in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse im Interventionsarm kommt. Zudem sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab. In der Studie KEYNOTE A18 ist darüber hinaus nicht zu erkennen, dass sich die Nebenwirkungen negativ in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen.

Es lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ableiten.

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

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

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

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

*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)*

### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Etwa vier von 10 Frauen können bereits in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert werden. Dennoch liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms bei 64 %. Die Prognose verschlechtert sich im fortgeschrittenen Stadium und die Rezidivraten sind beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom auch unter der gemäß S3-Leitlinie aktuellen optimalen Behandlung mittels Radiochemotherapie hoch. Entsprechend leiden Patient:innen bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht nur an physischen Beschwerden wie Rückenschmerzen, Blasenschwäche und Unterleibsschmerzen, sondern zunehmend auch unter psychischen Belastungen, welche mit der Prognose einhergehen und die Lebensqualität der Betroffenen dramatisch reduzieren. Dabei trifft die Diagnose hauptsächlich vergleichsweise junge Frauen im Alter zwischen 35 und 59 Jahren mit potenziellem Kinderwunsch, die mitten im Leben stehen, aktiv sind und am beruflichen sowie sozialen Leben teilnehmen.

Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für effektivere Behandlungsoptionen für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) ohne vorherige definitive Therapie, deren Therapiestandard auf die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie abstellt. Neben den klassischen Therapieoptionen wie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie und Strahlentherapie werden neue, zielgerichtete Ansätze benötigt, welche die Mechanismen bei der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren berücksichtigen. Immuntherapien spielen hierbei eine zentrale Rolle, da sie in negativ regulierende Stoffwechselwege eingreifen können, die beispielsweise in die T-Zell-vermittelte Immunantwort involviert sind. So kann die Immunevasion der Tumorzellen verhindert und die körpereigene Immunantwort gegen die Tumorzellen gestärkt werden.

Bereits in der Studie KEYNOTE 826 konnten Patient:innen mit einem persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ), von der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, mit oder ohne Bevacizumab, profitieren. Dies äußerte sich in einem verbesserten Gesamtüberleben und in einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Behandlung im Zervixkarzinom.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, somit ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist und den bestehenden therapeutischen Bedarf der Patient:innen in der Primärtherapie deckt.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem - Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	749
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	749
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Pembrolizumab + Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie  1. Jahr: 97.354,70 € <sup>b</sup> -103.781,50 € <sup>c</sup>  Folgejahr: <sup>b</sup> 91.509,10 € <sup>b</sup> -92.448,70 € <sup>c</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei einer Gabe von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus c: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Radiochemotherapie (Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin gefolgt von einer Brachytherapie)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Cisplatin + Perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie  1. Jahr: 6.363,14 €-11.850,34 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

## 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.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms: Patienten sollten gleichzeitig mit KEYTRUDA® und Radiochemotherapie behandelt werden, gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie. KEYTRUDA® kann entweder mit Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten gegeben werden.

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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.