

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: 18.07.2022

# 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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## 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).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 564 .....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

## 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	Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined positive Score (Kombinierter positiver Score)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
dMMR	Mismatch Repair Deficient (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EAU	European Association of Urology
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
irARs	Immune-Related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
nab	nanoparticle bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	No Evidence of Disease (ohne Anzeichen einer Erkrankung)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH  Kontaktperson: Leonie Ruhwinkel Head Market Access Oncology Telefon: 0049 (172) 890 53 84 E-Mail: <a href="mailto:leonie.ruhwinkel@msd.de">leonie.ruhwinkel@msd.de</a>
<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



## 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>	ICD-10-C64
<b>Alpha-ID</b>	I66606, I110002, I23111, I19879, I105362, I127444, I127450, I23106, I23107, I23105, I24283, I66287, I24279, I127446, I127448, I24284, I24280, I24281, I117250, I92841, I127445, I130111, I125388, I19875, I23103, I23109, I127443, I66288, I127442, I19181, I23104, I19878, I19515, I69801, I19873, I19874, I19877, I20429, I24282, I19876, I127447, I119473, I104921, I19514, I97149, I127449, I23108, I23110

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® 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	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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.	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 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 (TPS $\geq 1$ %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>c</sup>	27.01.2017
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. <sup>d</sup>	09.03.2021
<b>Urothelkarzinom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>e</sup>	06.07.2018

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<b>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
<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
<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 oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2021
<b>Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)</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] ≥ 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, EC</i>)</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 Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 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 ein Kommentar 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>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; 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	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Gabe von Placebo)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma, RCC) mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen wie folgt definiert:

- Beobachtendes Abwarten

Dies erläutert der G-BA wie folgt:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

„Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das *Beobachtende Abwarten* die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“.

Weiterhin merkt der G-BA an:

„Der Einsatz von Placebo im Kontrollarm kann eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sein“.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen anhand eines direkten Vergleichs geführt und die vom G-BA bestimmte zVT *Beobachtendes Abwarten* (operationalisiert als Gabe von Placebo) umgesetzt.



### 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 564 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 564 ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED). Für die Definition des intermediär-hohen, bzw. hohen Rezidivrisikos siehe Abschnitt 1.6.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 564

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo <sup>b</sup>			Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>	
	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>f,g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f,g,h</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	43 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
<b>Morbidität</b>								
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>								
Krankheitsfreies Überleben	496	114 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	498	169 (33,9)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	496	74 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	498	105 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,50; 0,90]	0,008
<b>Zeit bis zur ersten Folgeoperation</b>								
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	36 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,36; 1,03]	0,066
Studie: KEYNOTE 564 <sup>i</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>j</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>k</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>l</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>			
					Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]		Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>m</sup> [95 %-KI]	
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>								
Erschöpfung								
Pembrolizumab	484	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)		2,59	0,15	
Placebo	493	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)		[0,71; 4,47]	[0,04; 0,25]	
Übelkeit und Erbrechen								
Pembrolizumab	484	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)		1,23	0,12	
Placebo	493	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)		[0,30; 2,15]	[0,03; 0,22]	
Schmerzen								
Pembrolizumab	484	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)		1,24	-	
Placebo	493	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)		[-0,71; 3,20]	-	
Atemnot (Dyspnoe)								
Pembrolizumab	484	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)		2,51	0,14	
Placebo	493	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)		[0,65; 4,38]	[0,04; 0,24]	
Schlaflosigkeit								
Pembrolizumab	484	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)		1,71	-	
Placebo	493	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)		[-0,64; 4,06]	-	
Appetitverlust								
Pembrolizumab	484	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)		3,05	0,20	
Placebo	493	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)		[1,51; 4,60]	[0,10; 0,30]	
Verstopfung								
Pembrolizumab	484	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)		0,27	-	
Placebo	493	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)		[-1,48; 2,01]	-	
Diarrhö								
Pembrolizumab	484	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)		0,60	-	
Placebo	493	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)		[-1,01; 2,22]	-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 564 <sup>i</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>j</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>k</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>l</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>m</sup> [95 %-KI]	
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS							
Pembrolizumab	483	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	-0,68	-0,20	
Placebo	493	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	[-1,06; -0,30]	[-0,31; -0,09]	
<b>EQ-5D VAS</b>							
EQ-5D VAS							
Pembrolizumab	484	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	-1,08	-	
Placebo	493	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	[-2,47; 0,30]	-	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab	484	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	-3,45	-0,20	
Placebo	493	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	[-5,20; -1,69]	[-0,30; -0,10]	
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>							
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	484	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	-1,46	-0,12	
Placebo	493	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	[-2,73; -0,18]	[-0,23; -0,02]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	484	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	-2,31	-0,13	
Placebo	493	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	[-4,22; -0,39]	[-0,23; -0,02]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	484	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	-2,11	-0,13	
Placebo	493	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	[-3,86; -0,37]	[-0,24; -0,02]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	484	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	-1,83	-0,12	
Placebo	493	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	[-3,46; -0,19]	[-0,22; -0,01]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	484	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	-3,33	-0,19	
Placebo	493	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	[-5,17; -1,50]	[-0,30; -0,09]	
Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Placebo <sup>b</sup>		Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>		
	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>f,g</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f,g,h</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>							
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	488	101 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	496	57 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [1,39; 2,67] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	488	157 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	496	88 (17,7)	83,9 [-; -]	2,06 [1,59; 2,68] < 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	488	103 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	496	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,42 [5,60; 19,41] < 0,001
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021							
b: zVT: Beobachtendes Abwarten operationalisiert als die Gabe von Placebo							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>c: Anzahl der Patienten: Für Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation) Intention-To-Treat Population, für patientenberichtete Endpunkte Full-Analyses-Set Population und für Sicherheitsendpunkte All-Participants-As-Treated Population</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) und innerhalb der Merkmalsausprägung M0 nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA); Wald Konfidenzintervall</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; Wald-Konfidenzintervall</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Datenschnitt: 14. Dezember 2020</p> <p>j: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>k: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>l: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED); innerhalb der Merkmalsausprägung M0 mit ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>m: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>
---

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	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  b: Angabe „ja“ oder „nein“</p>		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*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 das Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86];  $p = 0,011$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 96,6 % im Interventionsarm und bei 93,5 % im Kontrollarm.

Für das Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

**Morbidität*****Krankheitsfreies Überleben (DFS)***

Für das Krankheitsfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,80];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Krankheitsfreien Überleben 85,5 % im Interventionsarm und 76,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 78,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm.

Im Interventionsarm treten bei 18,3 % der Patienten Fernmetastasen auf, im Kontrollarm bei 26,9 % der Patienten. Lokale Rezidive treten bei 3,4 % der Patienten im Interventionsarm und bei 6,4 % der Patienten im Kontrollarm auf.

Für das Krankheitsfreie Überleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

***Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90];  $p = 0,008$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

### *Zeit bis zur ersten Folgeoperation*

Für die Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,03];  $p = 0,066$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo ist als **nicht belegt** anzusehen.

### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, noch im FKSI-DRS oder in der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo ist als **nicht belegt** anzusehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus ein klinisch relevanter Unterschied.

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo ist als **nicht belegt** anzusehen. Der Erhalt der Lebensqualität während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms im kurativen Setting im Vergleich zu Placebo ist jedoch positiv zu werten. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

### **Nebenwirkungen**

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,39; 2,67];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,59; 2,68];  $p < 0,001$ ) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 10,42 [5,60; 19,41];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

## Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Beobachtendem Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Insbesondere die beobachteten erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben mit einhergehender Senkung des Sterberisikos spiegeln neben der langfristigen Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen den hohen patientenrelevanten Nutzen wider. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte der therapierelevante Nutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet gezeigt werden.

Eine Folgetherapie stellt eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie und zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Zudem kann im vorliegenden kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms, bereits der Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo als Erfolg angesehen werden. Hinsichtlich Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogener Lebensqualität sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Zudem spiegeln sich die beobachteten Nachteile im Vergleich der Nebenwirkungen nicht in der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität wider. Es ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten bei den Nebenwirkungen keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität hat.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 564 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 564 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Senkung des Sterberisikos und die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die Unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen durch eine adjuvante Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.



## 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 für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED).

Intermediär-hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
  - Entweder: pT2 (Primärtumor) (Grad 4 Tumor oder sarkomatoide Histologie), N0, M0
  - Oder: pT3 (jeglichen Grades), N0, M0.

Hohes Rezidivrisiko:

- Patienten mit M0 und
  - Entweder: pT4 (jeglichen Grades), N0, M0
  - Oder: jedes pT (jeglichen Grades), N+ (regionäre Lymphknotenmetastasen), M0.
- Patienten mit M1 Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED): komplette Entfernung des Primärtumors und vollständige Entfernung der Metastasen; entspricht No Evidence of Disease.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Die Therapie der ersten Wahl beim Nierenzellkarzinom ist die Operation, da sie die einzige kurative Option darstellt. Bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom soll eine nierenerhaltende chirurgische Resektion des Tumors erfolgen. Patienten mit Nierenzellkarzinom werden mittels partieller oder radikaler Nephrektomie kurativ behandelt.

Trotz kurativ intendierter Entfernung des Tumors, treten bei Patienten ab Stadium II vermehrt Rezidive auf und sie versterben an den Folgen der Erkrankung. Für Patienten mit erhöhtem Risiko liegt die 5-Jahresrezidivrate nach Nephrektomie bei etwa 40 %. Für Patienten mit positiven Lymphknoten werden Rezidivraten von 64 % bis 80 % berichtet. Zusätzlich ist bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko für ein Rezidiv ein Wiederauftreten der Erkrankung nach Nephrektomie mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben verbunden. Da nach heutigem Stand ein Rezidiv aus mikroskopischen Tumorzellresten oder Mikrometastasen herrührt (z. B. bei positiven Lymphknoten), besteht ein hoher medizinischer Bedarf für adjuvante Therapien zur Senkung des Rezidiv-Risikos.

Unter Berücksichtigung der aktuellen deutschen Empfehlungen gab es für Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bislang keine Therapieoption für die Adjuvanz.

Es besteht also ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen für eine adjuvante Therapie mit dauerhaftem klinischem Nutzen und potenziell kurativer Wirkung. Besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv ist eine adjuvante Therapie von hoher Relevanz, um das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.

Pembrolizumab zeigte als erster Wirkstoff in der adjuvanten Situation patientenrelevante Vorteile. Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine im Vergleich zu Placebo wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms darstellt. Aufgrund der Studiendaten wird in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie, der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Pembrolizumab bereits als eine Therapieoption für operable Nierenzellkarzinom-Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv aufgeführt.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen somit erstmals eine äußerst wirksame adjuvante Therapie in Form eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	1.518-1.973
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)

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	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.518-1.973
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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	99.714,53 €
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)

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	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Patientenindividuell unterschiedlich
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.

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. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

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. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms oder des RCC sollte KEYTRUDA bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung von KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, sodass 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.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA<sup>®</sup> voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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 irARs zu ermöglichen.