

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>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</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.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 716 .....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADO	Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life -5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin Lymphom
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-To-Treat
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RR	Relatives Risiko
rrcHL	Rezidivierende oder refraktäre klassische Hodgkin-Lymphom
SGB	Sozialgesetzbuch
TTE	Time-To-Event
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: 0172-8905384 E-Mail: leonie.ruhwinkel@msd.de
<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

## 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>	C43.0, C43.1, C43.2, C43.3, C43.4, C43.5, C43.6, C43.7, C43.8, C43.9
<b>Alpha-ID</b>	I3412, I96439, I18791, I3413, I18790, I96374, I96375, I96377, I3415, I96376, I19274, I3414, I111633, I96207, I3419, I19459, I3418, I96390, I19460, I96382, I3420, I96380, I3417, I3416, I96378, I96379, I111156, I3421, I3422, I84707, I3427, I96155, I3428, I84926, I96156, I96381, I96394, I3423, I3424, I107622, I96440, I24473, I96469, I84916, I3429, I24468, I3425, I24472, I96395, I3426, I24467, I96384, I96441, I3430, I3431, I3432, I96157, I96385, I96383, I100353, I110817, I96386, I111291, I3436, I96444, I96442, I3435, I3433, I96387, I96443, I96388, I24742, I3434, I94838, I96389, I3437, I100354, I76415, I76438, I76446, I76495, I76528, I84708, I76515, I76416, I76448, I127806, I3411, I18283, I18284, I18285, I18282, I96391, I3410, I82658, I18286, I130454, I18287, I18288, I19127, I80419, I115785, I77663, I76447, I76417, I76439, I76478, I77190, I111140
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. <sup>b</sup>	22.06.2022	B
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>c</sup>	22.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
b: Im Rahmen der hier zu bewertenden Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation „KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“ aktualisiert. Dieses Anwendungsgebiet ist Gegenstand des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186 und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.		
c: Im Rahmen der hier zu bewertenden Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation „KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ aktualisiert. Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446 und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.		

*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*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	27.01.2017
<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>b</sup>	09.03.2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Urothelkarzinom</b>	
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, HNSCC</i>)</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
<b>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b><u>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</u></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>d</sup></li> </ul>	22.06.2022
<b>Ösophaguskarzinom</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA<sup>®</sup> 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>c: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „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, angezeigt.“</p> <p>d: 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<sup>®</sup> 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</li> </ul>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.</p> <p>- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“</p> <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; HER-2: 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)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab 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. Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion für Erwachsene (Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) werden im Tumorstadium III für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren betrachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186) werden auch in diesem Tumorstadium für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren betrachtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup>
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup>

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.

c: Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und (b) Nivolumab.

d: Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation), (b) Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation), (c) Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und (d) Nivolumab.

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

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A)**

#### ***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

Am 12.08.2021 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-162) mit dem G-BA statt. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 21.10.2021 festgehalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Kodierung A betrachtete

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Im Rahmen der klinischen Studie KEYNOTE 716 ist die Operationalisierung des „Beobachtenden Abwartens“ als Placebo-Gabe durchgeführt worden. Dieser Vergleich wird im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Ein weiteres Beratungsgespräch zur zVT fand am 21.10.2021 mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2021-B-272). Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 22.12.2021 festgehalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die ebenfalls unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion. Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf [BRAF]-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und (b) Nivolumab.

**Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Anwendungsgebiet B)**

Am 21.10.2021 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-274) mit dem G-BA statt. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 22.12.2021 festgehalten

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Kodierung B betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom. Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation), (b) Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation), (c) Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und (d) Nivolumab.

## 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)*

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A)**

#### ***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

Mit der Studie KEYNOTE 716 stehen direkt vergleichende Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ operationalisiert als Placebo zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 716 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen.

Die Interimsanalyse III vom 04.01.2022 stellt den Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer dar und wird für die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
<b>Morbidität (Time-To-Event Analyse)</b>								
<b>Rezidivfreies Überleben</b>								
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487	95 (19,5)	37,16 [-; -]	489	139 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,50; 0,84]	< 0,001
<b>Fernmetastasenfreies Überleben</b>								
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487	63 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	489	95 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,47; 0,88]	0,006
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</b>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	487	68 (14,0)	36,60 [36,60; -]	489	122 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,38; 0,69]	< 0,001
	N <sup>h</sup>	N <sup>i</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>j</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>k</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo			
					Mittelwertdifferenz <sup>k</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>k</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]	
<b>Morbidität (Longitudinale Analyse)</b>								
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Erschöpfung								
Pembrolizumab	483	430	12,58 (16,51)	7,67 (0,70)	3,37	< 0,001	0,18	
Placebo	486	449	14,40 (18,92)	4,30 (0,69)	[1,46; 5,27]		[0,08; 0,29]	
Übelkeit und Erbrechen								
Pembrolizumab	483	430	1,12 (5,75)	1,97 (0,30)	0,40	0,339	-	
Placebo	486	449	1,22 (5,26)	1,58 (0,30)	[-0,42; 1,21]		-	
Schmerzen								
Pembrolizumab	483	430	11,05 (18,39)	4,48 (0,66)	2,65	0,004	0,15	
Placebo	486	449	12,58 (19,18)	1,83 (0,65)	[0,86; 4,44]		[0,05; 0,24]	
Dyspnoe								
Pembrolizumab	483	430	7,21 (15,84)	4,81 (0,62)	1,87	0,030	0,11	
Placebo	486	449	5,86 (14,18)	2,94 (0,61)	[0,19; 3,56]		[0,01; 0,21]	
Schlaflosigkeit								
Pembrolizumab	483	430	17,60 (25,20)	1,92 (0,80)	0,54	0,627	-	
Placebo	486	449	17,52 (23,99)	1,38 (0,79)	[-1,63; 2,71]		-	
Appetitverlust								
Pembrolizumab	483	430	3,10 (10,21)	2,97 (0,52)	1,44	0,045	0,10	
Placebo	486	449	5,12 (15,14)	1,54 (0,51)	[0,03; 2,85]		[0,00; 0,19]	
Verstopfung								
Pembrolizumab	483	430	6,98 (17,12)	0,99 (0,57)	-0,17	0,824	-	
Placebo	486	449	7,72 (18,09)	1,16 (0,56)	[-1,71; 1,36]		-	
Diarrhö								
Pembrolizumab	483	430	6,51 (15,73)	1,62 (0,52)	1,92	0,008	0,12	
Placebo	486	449	5,49 (14,24)	-0,31 (0,51)	[0,51; 3,34]		[0,03; 0,21]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	N <sup>h</sup>	N <sup>i</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>j</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>k</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo			
					Mittelwertdifferenz <sup>k</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>k</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]	
Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
EQ-5D VAS								
Pembrolizumab	483	437	84,41 (12,72)	-2,29 (0,46)	-1,45	0,022	-0,12	
Placebo	486	458	84,94 (12,77)	-0,84 (0,45)	[-2,69; -0,21]		[-0,22; -0,02]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Globaler Gesundheitsstatus								
Pembrolizumab	483	430	81,80 (16,28)	-4,53 (0,54)	-2,46	0,001	-0,16	
Placebo	486	449	81,16 (16,00)	-2,07 (0,53)	[-3,93; -0,98]		[-0,26; -0,07]	
Körperliche Funktion								
Pembrolizumab	483	430	92,05 (12,49)	-2,89 (0,47)	-0,90	0,169	-	
Placebo	486	449	91,83 (13,77)	-1,99 (0,46)	[-2,18; 0,38]		-	
Rollenfunktion								
Pembrolizumab	483	430	90,23 (19,25)	-2,90 (0,66)	-2,67	0,004	-0,15	
Placebo	486	449	89,01 (20,91)	-0,24 (0,65)	[-4,46; -0,87]		[-0,25; -0,05]	
Emotionale Funktion								
Pembrolizumab	483	430	84,86 (17,71)	0,02 (0,58)	-1,15	0,149	-	
Placebo	486	449	84,73 (17,09)	1,18 (0,57)	[-2,72; 0,41]		-	
Kognitive Funktion								
Pembrolizumab	483	430	92,79 (13,11)	-3,97 (0,54)	-0,96	0,195	-	
Placebo	486	449	92,02 (14,48)	-3,02 (0,53)	[-2,41; 0,49]		-	
Soziale Funktion								
Pembrolizumab	483	430	91,82 (15,72)	-1,60 (0,60)	-2,44	0,003	-0,15	
Placebo	486	449	90,05 (19,16)	0,84 (0,59)	[-4,06; -0,82]		[-0,25; -0,05]	
	Pembrolizumab			Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
<b>Nebenwirkungen (Time-To-Event Analyse)</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	483	103 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	486	94 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,88; 1,54]	0,284
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	483	137 (28,4)	Nicht erreicht [63,0; -]	486	97 (20,0)	81,1 [64,3; -]	1,57 [1,21; 2,04]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	483	83 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	486	22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,18 [2,61; 6,69]	< 0,001
a: Datenschnitt: 04.01.2022								
b: Anzahl der Patienten: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Intention-To-Treat Population; für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: All-Participants-as-Treated Population								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								
d: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
e: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)								
f: Für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
h: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population								
i: Anzahl der Patienten für die Daten vorliegen								
j: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen								

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

k: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariate, einem randomisierten Intercept und stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) und auch keine weiteren Untersuchungen identifiziert. Grundsätzlich kann ein Evidenztransfer in Betracht gezogen werden, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der European Medicines Agency (EMA) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Aufgrund der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus von Pembrolizumab (siehe Modul 2) sowie der Ähnlichkeit der Erkrankung zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (siehe Modul 3A), wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Extrapolation angenommen. Wie auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA akzeptiert, lassen sich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bedingt übertragen. Im Rahmen der Zulassung wurde dabei auf Studien zurückgegriffen, die Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem Melanom in anderen Stadien sowie nicht zwingend im adjuvanten Setting einschließen, die einarmig sind oder andere wie die vom G-BA vergebene zVT im Kontrollarm beinhalten. Unterstützend wird für die vorliegende Zulassungserweiterung somit die Studie KEYNOTE 051 (siehe auch Modul 4B) herangezogen, die Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aber auch mit anderen Tumorentitäten, wie dem Hodgkin-Lymphom, einschließt. Des Weiteren stehen klinische Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Melanom-Patienten mit den Studien KEYNOTE 006 (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186) und KEYNOTE 054 (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) zur Verfügung, sowie mit der in Modul 4A betrachteten KEYNOTE 716.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie KEYNOTE 051 (siehe Modul 4B) war Grundlage der ersten pädiatrischen Indikationserweiterung für Pembrolizumab für das rezidivierende oder refraktäre klassische Hodgkin-Lymphom (rrcHL) (G-BA Vorgangsnummer 2021-04-01-D-652), welche ebenfalls auf Basis eines Evidenztransfers erfolgte und für die Zulassungserweiterung für pädiatrische Patienten mit Melanom, also für die vorliegenden Anwendungsgebiete A und B zur Zulassung eingereicht wurde.

Die verfügbaren Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie KEYNOTE 051 zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen als vergleichbar angenommen werden kann und im Hinblick auf die vorliegenden Studiendaten keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind. Dies wird auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion angenommen.

**Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Anwendungsgebiet B)**

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom wurde keine RCT identifiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten der Melanom-Patienten in der oben erwähnten einarmigen Studie KEYNOTE 051 vor, die im Rahmen der Zulassung eingereicht wurde und eine Extrapolation stützt. Es wird auch im Anwendungsgebiet B von einer Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus von Pembrolizumab (siehe Modul 2) und einer Ähnlichkeit der Erkrankungen (siehe Modul 3B) ausgegangen.

Von den fünf Kindern und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aus der KEYNOTE 051 kam es bei drei Patienten zu einer Krankheitsprogression. Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung und ein Patient war diesbezüglich nicht auswertbar. Hierbei ist hervorzuheben, dass es sich um Patienten mit einer hoch aggressiven und schnell fortschreitenden Erkrankung handelt. Eine Aussage aufgrund dieser wenigen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. des Ansprechens ist demnach nicht möglich.

Die bisher verfügbaren Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen/adoleszenten Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom stammen alle aus der Studie KEYNOTE 051. Auch wenn die klinischen Daten somit limitiert sind, wurden bisher keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Erwachsenen wird angenommen.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	ja
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	ja
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	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)*

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A) – Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren**

#### ***Morbidität***

#### ***Rezidivfreies Überleben***

Für das Rezidivfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %- KI]: 0,64 [0,50; 0,84];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Dies entspricht einer Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zur zVT um 36 %.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

*Fernmetastasenfreies Überleben*

Für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,88];  $p = 0,006$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

*Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,38; 0,69];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) noch anhand der visuellen Analogskala (VAS) der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten und ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten und ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

## ***Nebenwirkungen***

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 - 5) (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,21; 2,04];  $p < 0,001$ ) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 4,18 [2,61; 6,69];  $p < 0,001$ ) signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet

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

### ***Fazit***

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 716 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. Es lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs, im Speziellen auch das Auftreten einer Fernmetastase, und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten darstellt. Zusätzlich zeigt sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität im Vergleich zum beobachtenden Abwarten über die Zeit erhalten bleibt und durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt wird, wird als Erfolg angesehen.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Die Ereignisse in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven und Fernmetastasen nicht infrage.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs, einer Fernmetastase und einer Folgetherapie als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen ergeben sich keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A) – Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren**

Die verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE 051 zeigen ein konsistentes Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und auch die Wirksamkeit wird als übertragbar auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion angenommen.

Jedoch kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden. Grund hierfür ist u. a. die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Einerseits liegen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion keine Daten vor, andererseits liegen auch für Erwachsene keine entsprechenden vergleichenden Daten gegenüber der zVT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren vor.

Um dem ungedeckten therapeutischen Bedarf trotz der begrenzten Daten gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt. Durch

die Zulassung ist in dieser besonderen Situation ein Nutzen durch die Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion gegeben. Bei der Beratung zur zVT mit dem G-BA wurden die Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie [ADO] der Deutschen Krebsgesellschaft [DKG], Deutsche Dermatologische Gesellschaft [DDG] und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO]) zu den möglichen Therapieoptionen besprochen, bei welcher Pembrolizumab als eine adäquate Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III genannt wurde. Somit kann Pembrolizumab in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption darstellen.

### **Fazit**

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

### **Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Anwendungsgebiet B)**

Es wird von einer Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus von Pembrolizumab (siehe Modul 2) und des Erkrankungsbildes (siehe Modul 3B) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom und Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom ausgegangen, und auch die vorhandenen klinischen Daten stützen eine Extrapolation. Jedoch kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden. Grund hierfür ist die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Jedoch liegen für Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom nur äußerst begrenzte Daten aus der einarmigen Studie KEYNOTE 051 und für Erwachsene keine entsprechenden vergleichenden Daten gegenüber der zVT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren vor.

Um dennoch dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der oben beschriebenen vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom bzw. mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt.

Wie auch bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion kann gemäß der G-BA Beratung unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Pembrolizumab in der patientenindividuellen Abwägung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom eine relevante Therapieoption darstellen.

***Fazit***

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation und dem Vorliegen einer Studie mit geringerer Evidenzstufe, der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

## **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)*

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A)**

Im Anwendungsgebiet A werden zwei Patientenpopulationen betrachtet:

- 1.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion
- 2.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

### **Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Anwendungsgebiet B)**

Die Zielpopulation von Pembrolizumab als Monotherapie umfasst Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung eines fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms.

*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)*

### **Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Anwendungsgebiet A)**

Die chirurgische Exzision des Primärtumors gilt als einzige kurative Behandlung des Melanoms und wird bei nahezu allen Patienten – sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen – in Stadium I-III durchgeführt. Auch wenn bei ungefähr der Hälfte der Patienten in den Tumorstadien II und III eine Operation ausreicht, um als geheilt zu gelten, bleibt das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung bestehen.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, hängt dabei vom jeweiligen Substadium ab. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet – Patienten im Stadium IIB/C und Stadium III – ist das Risiko besonders hoch. Bei etwa der Hälfte der Patienten im Stadium III handelt es sich beim ersten Rezidiv um ein systemisches Rezidiv. Da sich die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Vorhandensein von Fernmetastasen drastisch verringert, ist die Art des Rezidivs ein bedeutender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv. Rezidivraten von älteren Kindern und Jugendlichen sind mit denen von Erwachsenen vergleichbar.

Um ein Rezidiv nach der vollständigen operativen Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile zu verhindern, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit dem primären Ziel das Gesamtüberleben zu verlängern. Dies ist besonders im Hinblick auf die Gefahr eines erneuten Auftretens in Form eines systemischen Rezidivs von großer Bedeutung.

Da Interferon alfa nicht mehr im Vertrieb ist und den Patienten daher nicht mehr zur Verfügung steht, gab es für Patienten im Tumorstadium IIB/C keine zugelassene adjuvante Therapieoption mehr. Für die adjuvante Therapie von Kindern und Jugendlichen in Stadium III war bisher kein Wirkstoff zugelassen. In beiden Patientenpopulationen bestand daher ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten belegen, dass mit Pembrolizumab nun ein zugelassener, effizienter Wirkstoff mit bekanntem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht, der für den Einsatz in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Tumorstadium IIB/C und III sehr gut geeignet ist.

### **Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Anwendungsgebiet B)**

Da eine vollständige Resektion die einzige kurative Therapie ist, ist das Therapieziel bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die Verlängerung des Überlebens, die Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

Die Prognose des fortgeschrittenen Melanoms ist trotz großer Therapiefortschritte in den letzten Jahren nach wie vor ungünstig – sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche. Daten der Deutschen Krebsregisterdatenbank (2011-2014) zeigen für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Tumorstadium IV in Abhängigkeit der Erstlinien-Therapie 1-Jahres Überlebensraten zwischen 48 % und 63 %, eine weitere deutsche Studie eine 5-Jahres Überlebensrate von 37 %. Zu Kindern und Jugendlichen gibt es nur wenige Daten. In einer systematischen Analyse von Einzelfallberichten wird für Kinder und Jugendliche (11-18 Jahre) mit einem tödlichen Melanom eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten angegeben. Die US-amerikanische National Cancer Data Base (1985-2003) zeigt bei Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren im Tumorstadium IV eine 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von knapp 12 %.

Es gibt keine expliziten Empfehlungen und Leitlinien für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Therapie orientiert sich an der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie der Erwachsenen. In der S3-Leitlinie werden für Erwachsene mit einem Melanom in Stadium IV vorrangig Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Inhibitoren empfohlen. Bisher war für die Therapie von Kindern und Jugendlichen der Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab die einzige zugelassene Therapieoption. Somit besteht ein hoher Bedarf an einem zugelassenen, effizienten Wirkstoff mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Behandlung der kleinen Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen Melanom. Mit Pembrolizumab steht nun eine zugelassene, wirksame und sichere Therapie zur Verfügung.

*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	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	1.624–2.312
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	1–4
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	1–4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der 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	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.624–2.312
		Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1–4
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1–4
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	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	21-Tage-Zyklus: 101.081,30 €  42-Tage-Zyklus <sup>b</sup> : 100.397,91 €  2 mg/kg KG <sup>b</sup> 21-Tage Zyklus: 51.224,03 € - 101.081,30 € <sup>c</sup>
	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	2 mg/kg KG <sup>b</sup> 21-Tage Zyklus: 51.224,03 € - 101.081,30 € <sup>c</sup>
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	2 mg/kg KG 21-Tage Zyklus: 51.224,03 € - 101.081,30 € <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Anhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körpergewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab</p> <p>c: Die Spanne der Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab basiert auf der körpergewichtsbezogenen Dosierung 2 mg/kg. Hierfür wurde das Durchschnittsgewicht der Altersgruppe der 12 bis &lt;13-Jährigen als Untergrenze und der 17 bis &lt;18-Jährigen als Obergrenze herangezogen</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.
	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Dabrafenib + Trametinib	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	124.051,09 €
		Nivolumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	77.090,39 € - 77.968,02 € <sup>b</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	Vemurafenib + Cobimetinib	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	144.792,85 €
		Dabrafenib + Trametinib	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	124.051,09 €
		Encorafenib + Binimetinib	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	118.903,83 €
		Nivolumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	77.090,39 € - 77.968,02 € <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Spanne der Jahrestherapiekosten für Nivolumab basiert auf zwei Therapiezyklen: 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen</p> <p>mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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 adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem Hodgkin Lymphom (HL), nicht erwiesen.

Daten zur Langzeitsicherheit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC und III im Rahmen einer adjuvanten Behandlung liegen derzeit nicht vor.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

*Anwendung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Melanom:* Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA<sup>®</sup> verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA<sup>®</sup> mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass 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 von KEYTRUDA<sup>®</sup> bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die 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, 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<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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.