

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4B

*Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder
metastasierendes) Melanom:
nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4B.....	12
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	38
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	73
4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik- RCT.....	77

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	87
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	94
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	99
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT	101
4.3.1.3.2.2	Krankheitssymptomatik – RCT	102
4.3.1.3.2.3	Lebensqualität – RCT	112
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	120
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	124
4.3.2	Weitere Unterlagen	131
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	131
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	131
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	131
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	137
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	140
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	144
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	144
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	154
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	156
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	168
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	168
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	171
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	174
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	174
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	175
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	180
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	181
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	181

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	181
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	182
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	182
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	183
4.7	Referenzliste.....	185
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		188
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		200
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		212
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		234

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – direkter Vergleich	30
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – indirekter Vergleich	31
Tabelle 4-3: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 006	45
Tabelle 4-4: Übersicht Subgruppenanalysen-Studie KEYNOTE 006	47
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	73
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik	77
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC-QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	79
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)	79
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)	80

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	81
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)	82
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	83
Tabelle 4-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12	84
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu Woche 12	85
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität.....	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	89
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation).....	89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)	91
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	92
Tabelle 4-35: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12	93
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	94
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-39: Übersicht Subgruppenanalysen.....	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (Interimsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	106

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	113
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	116
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-49: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006).....	125
Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg).....	137
Tabelle 4-52: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)	137
Tabelle 4-53: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)	141
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)	142
Tabelle 4-55: Studienpool – RCT für indirekten Vergleich.....	143
Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekte Vergleiche.....	145
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen KEYNOTE 001 Studie (Kohorte D) – Indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation KEYNOTE 006 – Indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation KEYNOTE 001 (Kohorte D) – Indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	156

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	156
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	157
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche.....	159
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus indirektem Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg).....	160
Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	162
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	163
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche..	164
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus indirektem Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)	167
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	169
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	171
Tabelle 4-75: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab – indirekter Vergleich (Studien: KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001).....	173
Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Ipilimumab	177
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	181
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 006	212
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D)	226
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 006.....	235
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D)	242

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relevanzbewertung anhand von Hedges'g nach IQWiG Methoden (16).....	41
Abbildung 2: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab 2 mg/kg und Ipilimumab.....	49
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 006.....	75
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)	139
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)	140
Abbildung 7: Flow-Chart für die KEYNOTE 006 Studie.....	225
Abbildung 8: Flow-Chart für Kohorte D der KEYNOTE-001 Studie.....	233

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIC	Akaike Informationskriterium
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
APS	Allred Proportion Score
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DBL	Database Lock (Datenbanksperre)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös

Abkürzung	Bedeutung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAR	Missing at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MNAR	Missing not at random
MTC	Mixed Treatment Comparison
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Ligand für PD-1
PegIFN-2b	Pegylated Interferon Alfa-2b
p.o.	Per os
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPSFT	Rank-preserving-structural-failure-time
SA	Sensitivitätsanalyse
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Thershold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4B

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*).

Das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet „nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten“ umfasst zwei für den G-BA relevante Patientenpopulationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“. Die Vergleichsintervention ist Ipilimumab. Ipilimumab entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B). Ergeben sich bei einer Subgruppenanalyse hinsichtlich der Vorbehandlung und des BRAF-V600 Status keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, werden gemäß der Methoden des IQWiG die Gesamtstudienresultate für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt. Daher werden die beiden Patientenpopulationen in einem Teilanwendungsgebiet untersucht.

Datenquellen

Die vorliegende Nutzenbewertung wird sowohl auf Grundlage eines direkten als auch eines indirekten Vergleiches vorgenommen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab mittels direkten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen von zwei der drei Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 006; jener mittels indirekten Vergleichs auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt.

Für den direkten Vergleich entspricht die Vergleichsintervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in diesem Teilanwendungsgebiet untersuchten Patientenpopulationen, die vom G-BA festgelegt wurde (Tabelle 4A). Für den indirekten

Vergleich wird Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen als Brückenkompator gewählt, da dieser sowohl in der Zulassungstudie KEYNOTE 001 als auch in der Zulassungstudie KEYNOTE 006 als Vergleichstherapie eingesetzt wird (Tabelle 4B).

Tabelle 4A: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - Direkter Vergleich

Einschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.	

Tabelle 4B: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Indirekter Vergleich

Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen)	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen)	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E3 Vergleichsintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese

Diskrepanzen dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie sowie spezifisch für den einzelnen Endpunkt bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - direkter Vergleich

Durch eine bibliografische Literaturrecherche wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg untersucht. Die zulassungsrelevante Studie für das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet ist die KEYNOTE 006 (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg). Diese Zulassungsstudie ist aus folgenden Gründen für die vorliegende Fragestellung relevant und deshalb in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen:

- Die Studie KEYNOTE 006 wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium).
- Während des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet aufgrund der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 auf nicht-vorbehandelte Patienten erweitert.
- Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) begründet im Bewertungsbericht für Pembrolizumab die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung von 2 mg/kg anhand der Ergebnisse der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002. In diesen Studien zeigt sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab kein Unterschied zwischen den Dosisregimen 2 mg/kg und 10 mg/kg.
- Die qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte, zulassungsrelevante und ergebnissichere Studie KEYNOTE 006 entspricht abgesehen von der Dosierung in allen Einschlusskriterien einer bewertungsrelevanten Studie für die vorliegende Fragestellung. Der Anteil der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt unter 20 %.

Daher basiert der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab mittels direkten Vergleichs auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 006. Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zu untersuchen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können aus der Tabelle 4C entnommen werden.

Tabelle 4C: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Mortalität	N ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben ^c	277	n.a.	278	n.a. [13,9; n.a.]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Krankheitssymptomatik						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [wenig bis stark]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI] Hedges' g ^f [95%-KI]	p-Wert ^e
Dyspnoe	265	8,50 (2,14)	238	12,42 (2,26)	-3,91 [-9,77; 1,94]	0,190
Erschöpfung	265	7,99 (1,86)	238	14,37 (1,94)	-6,38 [-11,51; -1,25] Hedges' g: -0,18 [-0,35; -0,002]	0,015
Schlaflosigkeit	265	1,79 (2,17)	238	10,70 (2,28)	-8,90 [-14,75; -3,06] Hedges' g: -0,22 [-0,40; -0,05]	0,003
Schmerzen	265	6,91 (2,07)	238	11,70 (2,23)	-4,80 [-10,56; 0,96]	0,103
Appetitverlust	265	7,09 (2,14)	238	13,45 (2,26)	-6,35 [-12,17; -0,53] Hedges' g: -0,13 [-0,30; 0,05]	0,033
Diarrhö	265	10,12 (2,23)	238	20,43 (2,35)	-10,31 [-16,40; -4,22] Hedges' g: -0,24 [-0,42; -0,07]	0,001
Übelkeit und Erbrechen	265	7,51 (2,11)	238	14,37 (2,23)	-6,87 [-12,66; -1,07] Hedges' g: -0,15 [-0,32; 0,03]	0,020
Verstopfung	265	6,74 (2,22)	238	11,84 (2,36)	-5,10 [-11,15; 0,95]	0,098
Finanzielle Schwierigkeiten	265	6,27 (2,11)	238	13,44 (2,21)	-7,17 [-12,94; -1,39] Hedges' g: -0,18 [-0,36; -0,01]	0,015
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Dyspnoe	265	86,0 [85,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 96,0]	0,83 [0,64; 1,08]	0,165
Erschöpfung	265	43,0 [42,0; 84,0]	238	42,0 [24,0; 43,0]	0,80 [0,64; 0,99]	0,041
Schlaflosigkeit	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	85,0 [63,0; 86,0]	0,79 [0,61; 1,02]	0,071
Schmerzen	265	85,0 [56,0; 87,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,10]	0,227
Appetitverlust	265	86,0 [86,0; 95,0]	238	86,0 [84,0; 90,0]	0,85 [0,65; 1,11]	0,226
Diarrhö	265	88,0 [86,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 86,0]	0,65 [0,50; 0,86]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	265	88,0 [86,0; 113,0]	238	84,0 [44,0; 87,0]	0,66 [0,50; 0,85]	0,002
Verstopfung	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,88 [0,68; 1,16]	0,364
Finanzielle Schwierigkeiten	265	94,0 [86,0; 113,0]	238	90,0 [85,0; 107,0]	0,77 [0,58; 1,01]	0,062

a: Population: Intention-to-treat

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte

g: Population: All-Patients-as-Treated

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes.

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler.

(Fortsetzung)

Tabelle 4C: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI] Hedges' g ^f [95%-KI]	p-Wert ^e
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	-6,19 (1,74)	238	-12,68 (1,85)	6,49 [1,68; 11,30] Hedges' g: 0,17 [-0,01; 0,34]	0,008
Emotionale Funktion	265	-2,38 (1,92)	238	-8,57 (2,03)	6,18 [0,84; 11,53] Hedges' g: 0,15 [-0,02; 0,33]	0,023
Kognitive Funktion	265	-6,84 (2,03)	238	-14,31 (2,15)	7,47 [1,87; 13,08] Hedges' g: 0,18 [0,01; 0,36]	0,009
Körperliche Funktion	265	-8,31 (1,92)	238	-14,27 (2,01)	5,96 [0,67; 11,25] Hedges' g: 0,15 [-0,03; 0,32]	0,027
Rollenfunktion	265	-8,20 (2,12)	238	-16,22 (2,22)	8,01 [2,21; 13,81] Hedges' g: 0,20 [0,02; 0,37]	0,007
Soziale Funktion	265	-7,25 (2,12)	238	-15,12 (2,24)	7,87 [2,06; 13,68] Hedges' g: 0,15 [-0,03; 0,33]	0,008
EuroQoL-5D Woche 12	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI] Hedges' g ^f [95%-KI]	p-Wert ^e
Visuelle Analogskala (VAS)	265	-4,90 (1,61)	238	-7,15 (1,73)	2,25 [-2,19; 6,68]	0,321
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	86,0 [84,0; 91,0]	238	84,0 [46,0; 85,0]	0,84 [0,66; 1,08]	0,167
Emotionale Funktion	265	88,0 [87,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,74 [0,56; 0,97]	0,030
Kognitive Funktion	265	86,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [52,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,11]	0,248
Körperliche Funktion	265	88,0 [85,0; 95,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,61; 1,01]	0,058
Rollenfunktion	265	85,0 [44,0; 86,0]	238	84,0 [44,0; 85,0]	0,88 [0,70; 1,12]	0,304
Soziale Funktion	265	86,0 [84,0; 88,0]	238	63,0 [44,0; 85,0]	0,79 [0,62; 1,01]	0,058
a: Population: Intention-to-treat b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015) d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte g: Population: All-Patients-as-Treated h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes. i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler						

(Fortsetzung)

Tabelle 4C: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
	N ^g	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^g	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^e [95%-KI]	p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	277	0,4 [0,2; 0,5]	256	0,4 [0,3; 0,5]	0,86 [0,72; 1,03]	0,101
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	277	16,7 [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,43; 0,84]	0,003
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	277	n.a. [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,42; 0,87]	0,007
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	277	n.a.	256	n.a.	0,48 [0,27; 0,84]	0,011
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^h	277	8,7 [5,9; 13,1]	256	n.a. [2,4; n.a.]	0,52 [0,39; 0,70]	<0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^h	277	n.a.	256	n.a.	0,25 [0,13; 0,50]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	1,09 [0,62; 1,90]	0,772
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,33 [0,06; 1,71]	0,188
Endokrine Erkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,57; 2,11]	0,773
Augenerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,80 [0,41; 1,55]	0,503
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ	277	3,0 [2,2; 4,9]	256	1,3 [1,0; 1,8]	0,67 [0,53; 0,85]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ⁱ	277	2,8 [2,1; 4,2]	256	2,1 [1,4; 2,8]	0,85 [0,67; 1,08]	0,184
Leber- und Gallenerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,77 [0,31; 1,91]	0,577
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	1,61 [0,74; 3,48]	0,229
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ⁱ	277	n.a. [15,9; n.a.]	256	n.a.	0,86 [0,61; 1,21]	0,376
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen ⁱ	277	6,4 [4,2; 9,5]	256	n.a.	1,22 [0,91; 1,64]	0,187
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,58 [0,29; 1,13]	0,110
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	277	n.a. [12,4; n.a.]	256	n.a.	0,79 [0,57; 1,10]	0,167
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,98 [0,60; 1,61]	0,943
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ⁱ	277	11,8 [7,5; n.a.]	256	n.a. [3,3; n.a.]	1,18 [0,82; 1,70]	0,366
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ	277	3,8 [2,8; 4,8]	256	2,1 [1,6; 2,8]	0,71 [0,55; 0,91]	0,006
Gefäßerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,63; 1,94]	0,731

a: Population: Intention-to-treat

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte

g: Population: All-Patients-as-Treated

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes.

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler.

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, ist der Endpunkt Gesamtüberleben unter Pembrolizumab statistisch signifikant (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,52; 0,91]; p = 0,008). Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (68,4 % vs. 58,2 %).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse für die G-BA relevanten Patientenpopulationen „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ergeben sich keine Hinweise auf deutliche Effektunterschiede (p-Wert für den Interaktionstest: 0,978; HR [95 %-KI] der Subgruppen: 0,65 [0,44; 0,96] bzw. 0,69 [0,44; 1,06]).

Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dargestellt. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der KEYNOTE 006 Studie als primärer Endpunkt definiert und ist von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Surrogat für das Gesamtüberleben anerkannt. Die Behandlung mit Pembrolizumab zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse I (Datenschnitt 03.09.2014) führte im Vergleich zu Ipilimumab zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR = 0,58; 95-% KI: [0,47; 0,72]; p < 0,001).

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 12 eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab zu beobachten. Für die Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt jedoch für keine der genannten Symptomskalen vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2; daher wird der Effekt als nicht relevant angesehen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ist in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten (Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,85]; p = 0,002; Diarrhö: HR = 0,65; 95 %-KI: [0,50; 0,86]; p = 0,002). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse zu diesen beiden Subskalen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie auch für den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand und die EQ-5D VAS ist zu Woche 12 unter Pembrolizumab eine bessere Funktionalität und damit eine höhere Lebensqualität zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab statistisch signifikant. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt aber für keine dieser Skalen vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2; daher wird der Effekt als nicht relevant angesehen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in dem über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand und in allen EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil unter Pembrolizumab.

Unerwünschte Ereignisse

In die Analyse der unerwünschten Ereignisse gingen alle Ereignisse unter Behandlung mit Pembrolizumab und Ipilimumab inklusive einer Nachbeobachtung von bis zu 30 Tagen und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von bis zu 90 Tagen ein.

Trotz einer wesentlich längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 006 in folgenden Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
(HR = 0,60; 95 %-KI: [0,43; 0,84]; p = 0,003)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)
(HR = 0,60; 95 %-KI: [0,42; 0,87]; p = 0,007)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben
(HR = 0,48; 95 %-KI: [0,27; 0,84]; p = 0,011)
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)
(HR = 0,52; 95 %-KI: [0,39; 0,70]; p < 0,001)
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)
(HR = 0,25; 95 %-KI: [0,13; 0,50]; p < 0,001)

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse für die G-BA relevanten Patientenpopulationen „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ergeben sich keine Anzeichen für deutliche

Effektunterschiede (p-Wert aller Interaktionstests $\geq 0,2$; keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Subgruppenergebnissen und denen der Studienpopulation).

Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen unter einer Immuntherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,85]; p = 0,001) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR = 0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p = 0,006).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – indirekter Vergleich

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab mittels indirekten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001. Als Brückenkompator wird dabei Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg alle drei Wochen genutzt. Ziel des für diese Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleichs ist es, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit von Pembrolizumab 2 mg/kg mit dem unter Ipilimumab 3 mg/kg bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zu vergleichen.

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine, multizentrische, offene Phase-Ib-Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte D untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte D erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen (N = 51) oder Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen (N = 52)).

Eine Beschreibung der Studiencharakteristika der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 findet sich im vorangegangenen Abschnitt der Zusammenfassung.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu den patientenrelevanten Endpunkten können aus der Tabelle 4D entnommen werden.

Tabelle 4D: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – indirekter Vergleich (KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001)

Endpunkt	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
	Hazard Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben ^b	0,39 [0,19; 0,78]	< 0,01
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,76 [0,50; 1,17]	0,217
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,43 [0,20; 0,91]	0,027
Unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	n/a	n/a
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0,19 [0,03; 1,09]	0,063
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,99 [0,42; 2,37]	0,988
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	n/a	n/a
a: Bucher-Methode, basierend auf den KEYNOTE 006 Ergebnissen der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) und den KEYNOTE 001 Ergebnissen der Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014) b: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Vorliegen einer viszeralen Erkrankung (Ja, Nein), Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja, Nein)) und LDH-Werte zur Baseline (normal, erhöht). n/a: nicht verfügbar (not available), da aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Effektschätzer ermittelt werden konnte.		

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,78]; $p < 0,01$). Die Robustheit des Ergebnisses wurde in drei Sensitivitätsanalysen untersucht und bestätigt.

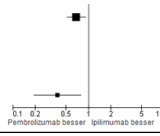
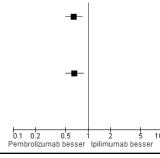
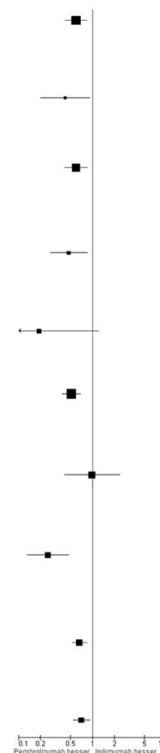
Unerwünschte Ereignisse

Trotz einer wesentlich längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigt sich im indirekten Vergleich in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,20; 0,91]; $p = 0,027$). Bei den Kategorien unerwünschte Ereignisse gesamt und Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab; bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein Unterschied. Wegen der geringen Ereigniszahlen konnte kein Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE

Grad 3-5 und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3-5 ermittelt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4E: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene Pembrolizumab vs. Ipilimumab

	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusatz- nutzens
Endpunkt				
Mortalität				
Gesamtüberleben	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Hazard Ratio 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,008 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 68,4 % vs. 58,2 %	erheblich		Hinweis
	Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio 0,39 [0,19; 0,78]; p < 0,01			
Morbidität				
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Woche 12)	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Diarrhö: Hazard Ratio: 0,65 [0,50; 0,86]; p = 0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio: 0,66 [0,50; 0,85]; p = 0,002	gering		Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion (Woche 12)	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen.		kein Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,60 [0,43; 0,84]; p = 0,003 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: 84 (30,3%) bei 168 Tagen vs. 81 (31,6%) bei 63 Tagen Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,43 [0,20; 0,91]; p = 0,003	gering		Hinweis
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,60 [0,42; 0,87]; p = 0,007 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 69 (24,9%) bei 168 Tagen vs. 68 (26,6%) bei 63 Tagen	gering		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,48 [0,27; 0,84]; p = 0,011 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 32 (11,6%) bei 168 Tagen vs. 33 (12,9%) bei 63 Tagen Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,19 [0,03; 1,09]; p = 0,063	gering		
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,52 [0,39; 0,70]; p = <0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 117 (42,2%) bei 168 Tagen vs. 111 (43,4%) bei 63 Tagen Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,99 [0,42; 2,37]; p = 0,988	beträchtlich		
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,25 [0,13; 0,50]; p = <0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 22 (7,9%) bei 168 Tagen vs. 34 (13,3%) bei 63 Tagen	beträchtlich		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,67 [0,53; 0,85]; p = 0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 172 (62,1%) bei 168 Tagen vs. 158 (61,7%) bei 63 Tagen	gering		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,006 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 168 (60,6%) bei 168 Tagen vs. 135 (52,7%)	gering		
a: Direkter Vergleich - Zulassungsstudie KEYNOTE 006: Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen b: Indirekter Vergleich - Zulassungsstudien KEYNOTE 006 vs. KEYNOTE 001: Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen c: Indirekter Vergleich wegen der geringen Anzahl der Ereignisse in der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 nicht durchführbar CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm.				

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Insofern sind die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs von besonderer Bedeutung:

- Im direkten Vergleich zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,52; 0,91]; $p = 0,008$). Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (68,4 % vs. 58,2 %).
- Im indirekten Vergleich zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,78]; $p < 0,01$). Die Robustheit des Ergebnisses wurde in drei Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 006 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung wird von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) anhand der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit der Dosisregime 2 mg/kg und 10 mg/kg in klinischen Studien begründet.
- Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten Patientenpopulationen kann über die Gesamtstudienresultate der KEYNOTE 006 quantifiziert werden.
- Es ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen hinweg, die gemäß der VerfO des G-BA durchgeführt wurden.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Krankheitssymptomatik

Durch den aggressiv fortschreitenden Charakter des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms stellt schon das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

- Im direkten Vergleich zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66, 95 %-KI: [0,50; 0,85], p = 0,002; Diarrhö: HR = 0,65, 95 %-KI: [0,50; 0,86], p = 0,002).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 184), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt **Krankheitssymptomatik** ein **Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen** bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen ist generell für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom von Bedeutung, da aufgrund des Wirkprinzips von Immuntherapie sämtliche Organsysteme negativ beeinflusst werden können.

- Im direkten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage) in sieben Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.
- Im indirekten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 006 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung wird von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) anhand der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit der Dosisregime 2 mg/kg und 10 mg/kg in klinischen Studien begründet.
- Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten Patientenpopulationen können über die Gesamtstudienresultate der KEYNOTE 006 quantifiziert werden.
- Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt zugunsten von Frauen zu beobachten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 184), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „*Verminderung der Nebenwirkung*“ vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis** auf **Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß** bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Gesamtfazit

Aus den vorgelegten Analysen zeigen sich ein Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, ein Anhaltspunkt auf geringen Zusatznutzen in der Krankheitssymptomatik sowie ein Hinweis auf Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab für das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten G-BA relevanten Patientenpopulationen („nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“) kann über die Gesamtstudienresultate der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 quantifiziert werden.

Die dargestellten Daten belegen sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, als auch für vorbehandelte Patienten, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab die wirksamere und besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*).

Das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet „nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten“ umfasst zwei für den G-BA relevante Patientenpopulationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“. Die Vergleichsintervention ist Ipilimumab. Ipilimumab entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B). Ergeben sich bei einer Subgruppenanalyse hinsichtlich der Vorbehandlung und des BRAF-V600-Status keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, werden gemäß der Methoden des IQWiG die

Gesamtstudienresultate für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt. Daher werden die beiden Patientenpopulationen in einem Teilanwendungsgebiet untersucht.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird sowohl auf Grundlage eines direkten als auch eines indirekten Vergleiches vorgenommen.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien für den direkten Vergleich

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Vergleichsintervention ist Ipilimumab. Ipilimumab entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Patientenpopulationen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B) (1). Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – direkter Vergleich

Einschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion (2).
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen (3).
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.	

Begründung der Wahl der Selektionskriterien für den indirekten Vergleich

Die Begründung für die Wahl der Studienpopulation, patientenrelevante Endpunkte und Studientyp entspricht jener für den direkten Vergleich. Darüberhinaus wurden für den indirekten Vergleich weitere Einschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Darstellung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen gegenüber Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen geeignet sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen als Brückenkompator gewählt, da dieser sowohl in der Zulassungstudie KEYNOTE 001 als auch in der Zulassungstudie KEYNOTE 006 als Vergleichstherapie eingesetzt wird (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – indirekter Vergleich

Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 3 Wochen)	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen (3).
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen)	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion (2).
E3 Vergleichsintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien für direkte und indirekte Vergleiche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central

Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (Randomisierte kontrollierte Studie) wurde für Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (4, 5). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet; für die Suche in den Cochrane-Datenbanken die Plattform der „Wiley Online Library“.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A in den Unterabschnitten 4-A1 bzw. 4-A2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien für direkte und indirekte Vergleiche erfolgten in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B in den Unterabschnitten 4-B1 bzw. 4-B2 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und - sofern vorhanden - des Abstracts aller identifizierten Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C in den Unterabschnitten 4-C1 bzw. 4-C2 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde

elektronisch dokumentiert. Durch die Studienregistersuchen identifizierte, aber ausgeschlossenen Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D in den Unterabschnitten 4-D1 bzw. 4-D2 dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In einem ersten Schritt wurden alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen für die eingeschlossene Studie in standardisierte Tabellen basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F extrahiert. In einem zweiten Schritt wurde separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene, ebenfalls basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F, bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die für diese vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (2b bis 14) überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben.

Der Studienbericht mit den Daten des letzten Database Lock (DBL2: 18.05.2015) für die Interimsanalyse II (Datenschnitt der IA II: 03.03.2015) der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 wird zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers fertig gestellt. Das Dokument ist Ende August verfügbar und wird als ein Teil von Modul 5 nachgereicht, um die formale Vollständigkeit des Dossiers sicherzustellen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird sowohl auf Grundlage eines direkten als auch eines indirekten Vergleiches vorgenommen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab mittels direkten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen von zwei der drei Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 006; jener mittels indirekten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend beschrieben. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. In den Studien berichtete präspezifizierte Endpunkte, die mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind, werden ergänzend im jeweiligen

Ergebnisabschnitt des Endpunkts dargestellt und in diesem Kontext diskutiert (z. B. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Als Patientencharakteristika werden für die Studie KEYNOTE 001 Alter, Geschlecht, Hautfarbe, ECOG-Leistungsstatus, Ausmaß der Metastasierung, BRAF-Mutationsstatus, Höhe der Konzentration der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Vorbehandlung mit systemischen Therapien und Vorliegen der Hinmetastasen; für die Studie KEYNOTE 006 werden zusätzlich PD-L1 Expression, Art der systemischen Vortherapien und Tumorstadium berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertungen untersuchten Endpunkte *Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, unerwünschte Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität* sind gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6, 7). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der KEYNOTE 006 Studie als primärer Endpunkt definiert. Die Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) erkennt diesen Endpunkt als valides Surrogat für das Gesamtüberleben an und fordert diesen regelhaft in onkologischen Studien (6-8). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). Durch den aggressiv fortschreitenden Charakter des fortgeschrittenen Melanoms stellen schon der Erhalt der Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität erfolgt über validierte Fragebögen. Eingesetzt wurden hierzu der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (10), der sowohl Aspekte der Lebensqualität als auch der Krankheitssymptomatik

abfragt, und der indikationsübergreifende Fragebogen Euro-QoL EQ-5D zur Lebensqualität (11).

Der **EORTC QLQ-C30** ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen (10, 12, 13), dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (10, 12, 13). Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Für die einzelnen Skalen wird ein Unterschied von mindestens 10 Punkten auf Patientenebene als klinisch relevant angesehen (14). Daher werden zusätzlich die Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte durchgeführt.

Der **Euro-QoL EQ-5D** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, welcher auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (15). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS).

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (16). Es werden die Kategorien Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 , sowie Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden spezifische unerwünschte Ereignisse bewertet. Neben den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate und Grad 3-5), werden auch die typischen Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse abgebildet.

Die Operationalisierung des Endpunkts Häufige unerwünschte Ereignisse erfolgte durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, da diese die in der Studie KEYNOTE 006 beobachteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gut abbilden (2, 3). Die Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß §2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der KEYNOTE 006 Studie und ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

Die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Das Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (Wald-Statistik) wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, PD-L1-Expression und Vorbehandlung mit systemischen Therapie geschätzt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben Analysen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse I (Datenschnitt: 03.09.2014) und Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) dargestellt. Für die Interimsanalyse II liegen zwei Datensätze mit unterschiedlichem Datum des Database Lock vor (DBL1: 14.03.2015; DBL2: 18.05.2015).

Die Analyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II mit dem Datum des ersten Database Lock (DBL1: 14.03.2015) war als Hauptanalyse prespezifiziert. Nach Sichtung der Datenqualität empfahl das Data Monitoring Committee (DMC) diese Daten als Grundlage für den Endpunkt Gesamtüberleben zu verwenden. Die Ergebnisse dieser Analysen waren die Entscheidungsgrundlage für das Datensicherheitskomitee die Studien wegen Überlegenheit vorzeitig zu beenden und sind Teil des Zulassungsverfahrens bei der europäischen Zulassungsbehörde (17).

Ein zweiter Database Lock erfolgte nach der Validierung der Daten zu den Sicherheitsendpunkten (DBL2: 18.05.2015). Die Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf diesen Daten wurde als Sensitivitätsanalyse definiert. Die Ableitung des Zusatznutzens für die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten patientenrelevanten Endpunkte erfolgt anhand des letzten Datenschnittes und dem letzten Database Lock (IA II: 03.03.2015, DBL2: 18.05.2015).

Krankheitssymptomatik und Lebensqualität

Die primäre Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte). Beschrieben werden die Endpunkte über die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 wird zusätzlich die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte analysiert. Beide modellbasierten Analysen gehen von der Annahme aus, dass fehlende Werte zufällig fehlen (missing at random (MAR)).

Um den Einfluss der Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen (MAR), auf die Ergebnisse der primären Analyse zu prüfen, wurden in der KEYNOTE 006 Studie zwei Sensitivitätsanalysen unter der Annahme, dass fehlende Werte nicht zufällig fehlen (missing not at random (MNAR)), durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende Werte basierend auf den Daten von Patienten, für die Werte verfügbar sind (control-based Imputation). Der Grund des Fehlens der Werte wird dabei nicht berücksichtigt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende Werte über multiple Imputationen mit 50 Wiederholungen des Schätzprozesses basierend auf dem Muster und den Gründen des

Fehlens der Werte (Pattern-Mixture-Modell). Dabei orientiert sich die Imputation an folgenden Regeln:

- Fehlen Daten aufgrund von *too ill to complete due to disease under study*, *too ill to complete due to side effects of treatment*, oder *in hospital or hospice*, dann werden diese durch den Wert des (schlechtesten) 25. Perzentils der beobachteten Werte ersetzt.
- Im Falle des Versterbens wird der fehlende Wert durch den schlechtesten möglichen Wert ersetzt.
- Fehlende Werte aufgrund von Krankheitsprogression werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten des Vergleichsarms ersetzt, vorausgesetzt, es war zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite keine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorgesehen.
- Fehlende Werte aus anderen Gründen werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten der Gruppe, aus der der Patient stammt, also unter Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen (MAR), ersetzt.

Die Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall basieren auf dem cLDA (constrained longitudinal data analysis) Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expressionsstatus und Therapielinie als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. Zur Bewertung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Liegt deren 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb/oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2], wird der Effekt als nicht relevant angesehen (Abbildung 1).

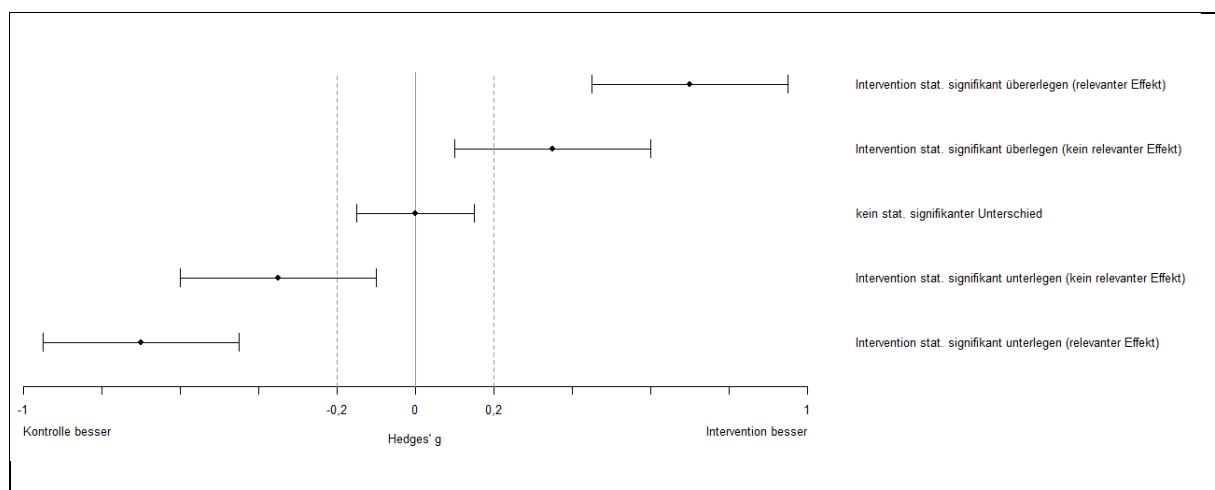


Abbildung 1: Relevanzbewertung anhand von Hedges'g nach IQWiG Methoden (16)

Die deskriptive Beschreibung der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung erfolgt für alle Subskalen und die drei oben genannten Ersetzungsverfahren für fehlende Werte über die Kaplan-Meier-Methode unter Angabe der medianen Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung von mindestens 10 Punkten auf Patientenebene. Das Hazard Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, Therapielinie und PD-L1 Expressionsstatus, geschätzt. Für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen in allen drei Ersetzungsverfahren wurden Sensitivitätsanalysen unter Annahme der Zeit bis zur Verschlechterung um 6, 8, 12 und 14 Punkte basierend auf dem Pattern-Mixture-Modell durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, da eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich deutlich von den anderen Patienten in der Studie. Somit stellt dieser Analyseansatz die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in der vorliegenden Datensituation keine geeignete Methode, da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert (18).

Die primäre Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder Ipilimumab) erhalten haben (All Patients as Treated (APaT)-Population). Das Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (Wald-Statistik) wird über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, PD-L1-Expression und Vorbehandlung mit systemischen Therapien geschätzt. Es werden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015; DBL2: 18.05.2015) dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen der Auswertung der KEYNOTE 006 Studie wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität durchgeführt. Die Entscheidung darüber, ob die Primär- oder Sensitivitätsanalyse in dem vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird, basiert darauf, welche die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung bildet. Eine Übersicht dazu gibt Tabelle 4-3; die Begründung findet sich unter den jeweiligen Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Tabelle 4-3: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 006

Endpunkt	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse (SA)
Gesamtüberleben	Daten des DBL1 ITT-Analyse ^a	Daten des DBL2 ^a SA zur Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien • RPSFTM • Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren ^b • Der Anfang einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren als zeitabhängige Kovariable ^b
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Ersetzen der fehlenden Werte basierend auf „Missing at random (MAR)“ Annahme	SA mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf der „Missing not at random (MNAR)“ Annahme zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse • Imputation by missing reasons ^a • Control-based imputation
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS)		

a: Ableitung des Zusatznutzens.

b: Im Studiendesign war kein Therapiewechsel vom Ipilimumab-Arm in einen der Pembrolizumab-Arme bzw. umgekehrt vorgesehen.

DBL1: Erster Database Lock (14.03.2015)

DBL2: Zweiter Database Lock (18.05.2015)

SA: Sensitivitätsanalyse; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; RPSFTM: Rank-Preserving Structural Failure Time Modell; ITT: Intention to treat; VAS: Visual analogue scale; MAR: missing at random; MNAR: missing not at random; PD-1: programmed cell death 1; DBL: Database Lock

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß den Anforderungen in der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land post-hoc durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen (Tabelle 4-4).

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das für den G-BA relevante Merkmal hinsichtlich der Vorbehandlung und BRAF-V600-Status („nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation“ vs. „nicht-vorbehandelt und BRAF-V600-Mutation“ vs. „vorbehandelt“) in Form von Subgruppenanalysen adressiert. Zwei der drei Subgruppen entsprechen den G-BA relevanten Patientenpopulationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienresultate für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,2$) und unterscheiden sich die Subgruppenresultate nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienresultate zu quantifizieren.

Tabelle 4-4: Übersicht Subgruppenanalysen-Studie KEYNOTE 006

Subgruppenmerkmal	Primäre Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post-hoc
Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Präspezifiziert	Post-hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post-hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post-hoc	Post-hoc
BRAF-V600-Status (mutiert vs. Wildtyp)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Vortherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
PD-L1 Expression (positiv vs. negativ)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs nein)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich der Vorbehandlung und BRAF-V600-Status („nicht-vorbehandelt und BRAF-V600-Mutation“ vs. „nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation“* vs. „vorbehandelt“*)	Post-hoc	Post-hoc
*G-BA relevante Subpopulationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ECOG-Leistungstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; PD-L1: ligand for programmed cell death 1		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Zusätzlich zu der im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten, direkt vergleichenden Studie von Pembrolizumab 10 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg wird zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab unter Abschnitt 4.3.2.1 ein einfacher indirekter Vergleich nach Bucher (19) von Pembrolizumab 2 mg/kg mit Ipilimumab 3 mg/kg vorgelegt. Als Brückenkompator wird dabei Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg genutzt. Basierend auf den durchgeführten systematischen Literaturrecherchen ist dies der einzig mögliche Brückenkompator für einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab 2 mg/kg und Ipilimumab 3mg/kg. Es ergibt sich somit das in Abbildung 2 dargestellte Netzwerk.

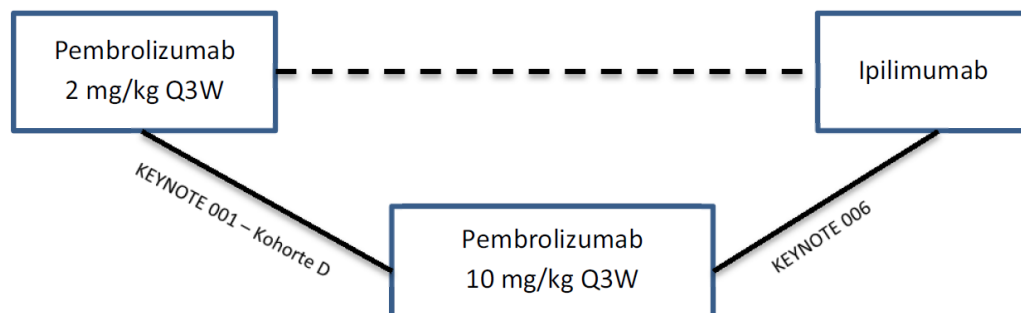


Abbildung 2: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab 2 mg/kg und Ipilimumab

Die zentrale Annahme eines indirekten Vergleichs ist, dass allen Einzelstudienresultaten ein gemeinsamer wahrer Therapieeffekt für die jeweiligen Therapien zugrunde liegt (20, 21). Daher ist die Ähnlichkeit der zusammenfassenden Studien hinsichtlich Studienprotokollen, Auswertungsmethoden, Patientencharakteristika und methodischer Qualität eine Grundvoraussetzung. In der vorliegenden Nutzenbewertung basiert die Einschätzung, ob klinische Homogenität der zusammenfassenden Studien vorliegt, auf den folgenden Baseline-Charakteristika: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Herkunft, Gewicht, BMI, Zeit seit der Diagnose, ECOG-Leistungsstatus, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Histologie des Primärtumors, AJCC-Stage, Anzahl der Zielläsionen nach RECIST, Behandlungshistorie, Hirnmetastasen, Anzahl an systemischen Vorbehandlungen, BRAF-V600-Status, Tumorgroße zur Baseline (mm), LDH-Wert, PD-L1 Expression (positiv/negativ), Begleitmedikation. Durch die Verwendung von um prognostische Faktoren adjustierten Modellen für die Schätzung der für den indirekten Vergleich herangezogenen Effektschätzer können zudem mögliche Unterschiede in den Studiencharakteristika adressiert werden.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs werden die Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse betrachtet. Da für den Vergleich der beiden Pembrolizumab-Dosierungen keine Daten zu den Endpunkten Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen, konnten diese im indirekten Vergleich nicht analysiert werden.

Die Berechnung der Hazard Ratios (bezeichnet als θ) erfolgt auf Grundlage folgender Formeln (19):

$$\ln\theta_{BC} = \ln\theta_{AB} - \ln\theta_{AC}$$

$$\text{Var}(\ln\theta_{BC}) = \text{Var}(\ln\theta_{AB}) + \text{Var}(\ln\theta_{AC})$$

$$95\% \text{ KI} = \ln\theta_{BC} \pm 1,96 \cdot \sqrt{\text{Var}(\ln\theta_{BC})}$$

θ_{AB} bezeichnet dabei das Hazard Ratio aus dem Vergleich der beiden Pembrolizumab-Dosierungen, θ_{AC} das Hazard Ratio aus dem Vergleich von Pembrolizumab 10 mg/kg mit Ipilimumab.

Die Berechnung der Hazard Ratios aus den eingeschlossenen Studien erfolgt basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Konsistent zu den a-priori geplanten Analysen für die Studien wurde für die KEYNOTE 001 Studie keine Stratifizierung angewendet; für die Analysen aus der KEYNOTE 006 Studie wurden die Modelle stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0, 1), PD-L1 Expression (positiv, negativ) und Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja, nein).

Neben den Ergebnissen der um prognostisch relevante Kovariaten adjustierten Analysen werden zusätzlich nicht-adjustierte Analysen für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. Die adjustierten Modelle erlauben eine präzisere und akkuratere Schätzung der Effekte, so dass die nicht-adjustierten Modelle lediglich zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen werden. Die Analysen beruhen auf den folgenden Modellen:

- i. Modell adjustiert für die in der Meta-Analyse von Korn *et al.* (22) und in der Studie von Weide *et al.* (23) identifizierten statistisch signifikanten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben bei metastisierendem Melanom (Geschlecht: männlich vs. weiblich, ECOG-Leistungsstatus: 0 = Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung vs. 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, Vorliegen einer viszerale Erkrankung: Ja vs. Nein, Vorliegen von Hirnmetastasen: Ja vs. Nein, LDH-Werte zur Baseline).
- ii. Modell adjustiert für die nach Korn *et al.* (22) relevanten prognostischen Variablen für das Gesamtüberleben (Geschlecht: männlich vs. weiblich, ECOG-Leistungsstatus: 0 = Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung vs.

1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, Vorliegen einer viszerale Erkrankung: Ja vs. Nein, Vorliegen von Hirnmetastasen: Ja vs. Nein).

- iii. Nicht-adjustierte Modelle in Anlehnung an die a-priori geplanten Analysen für die Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 006.

Die Auswahl des Modells, welches für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird, basiert auf den Modellanpassungskriterien (AIC).

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse werden ausschließlich nicht-adjustierte Modelle verwendet.

Für den indirekten Vergleichen werden für die KEYNOTE 001 Studie die Ergebnisse vom Datenschnitt am 18.04.2014 und für die KEYNOTE 006 Studie die Ergebnisse der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015; DBL2: 18.05.2015) verwendet. Die Ergebnisse der Interimsanalyse I (Datenschnitt: 03.09.2014) für die KEYNOTE 006 Studie werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse herangezogen, die allerdings lediglich auf den nicht-adjustierten Modellen beruht.

Eine Überprüfung der Konsistenz entfällt, da keine direkt vergleichenden Studien von Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab identifiziert werden konnten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
KEYNOTE 001 ^a	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet	ca. 64 Monate	Randomisierte kontrollierte Melanom- Kohorten B2 (mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen D (nicht mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 002	ja	ja	laufend Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 28 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie: - Dacarbazin 1000 mg/m ² i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					alle drei Wochen - Temozolomid 200 mg/m² p.o., Tag 1-5 innerhalb eines 28-tägigen Behandlungszyklus - Carboplatin plus Paclitaxel i.v. alle drei Wochen • Zyklus 1-4: AUC 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel • Zyklus 5-10 AUC 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel - Paclitaxel 175 mg/m² i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 006	ja	ja	laufend Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 18 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle zwei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 022	ja	ja	laufend	Studienbeginn 05/2014; geschätzte Dauer: ca. 38 Monate	Part 1+2 (offene Studie): Dosisescalation Part 3 (doppelblinde Studie): <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					+ Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich <u>Kontrollarm:</u> Placebo (Saline IV) + Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich
KEYNOTE 029	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 03/2014; geschätz- te Dauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + PegIFN-2b 1,2 oder 3 µg/kg s.c.; einmal pro Woche in jedem 6-Wochen-Zyklus <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 054	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 05/2015; geschätz- te Dauer ca. 36 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages-Zyklus für bis zu einem Jahr <u>Kontrollarm:</u> Placebo i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages-Zyklus für bis zu einem Jahr

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war					
MASTERKEY 265	nein	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: ca. 45 Monate	<u>Phase 1b</u> <u>Interventionsarm:</u> Vor Studienbeginn: Talimogene laherparepvec als Monotherapie für zwei Zyklen (Zyklus 1: Woche -5; Zyklus 2: Woche -2) als intraläsionale Injektionen Studienbeginn (Zyklus 3): Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle zwei Wochen <u>Phase 3</u> <u>Interventionsarm I:</u> Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen
NCT02318771	ja	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014;	<u>Interventionsarm I:</u> Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy, Tag 1)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
				geschätz- te Dauer: 49 Monate	+ Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages-Zyklus) <u>Interventionsarm II:</u> Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy, Tag 1-5) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages-Zyklus) <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. (Tag 1) + Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v. <u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. + Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.
a: Die Beschreibung der Studienarme für die KEYNOTE 001 Studie beschränkt sich auf die randomisierten kontrollierten Melanom-Kohorten (B2 und D). AUC: Area under the curve; Gy: Gray; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PegIFN-2b: Pegylated Interferon Alfa-2b, p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in der Tabelle 4-5 ist der 01.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 001 – Kohorte B2	Nicht E1, E3
KEYNOTE 001 – Kohorte D	Nicht E3
KEYNOTE 002	Nicht E1, E3
KEYNOTE 022	Nicht E2, E3
KEYNOTE 029	Nicht E3
KEYNOTE 054	Nicht E1, E2, E3
MASTERKEY 265	Nicht E2, E3
NCT02318771	Nicht E2, E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.05.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library auf der DIMDI-Plattform beziehungsweise auf der „Wiley Online Library“ durchgeführt.

Die Suche ergab 154 potentielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 25) wurden die verbleibenden 129 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 127 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden zwei Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien. Es wurde keine Studie mit der für Pembrolizumab zugelassenen Dosierung 2 mg/kg identifiziert (2). Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

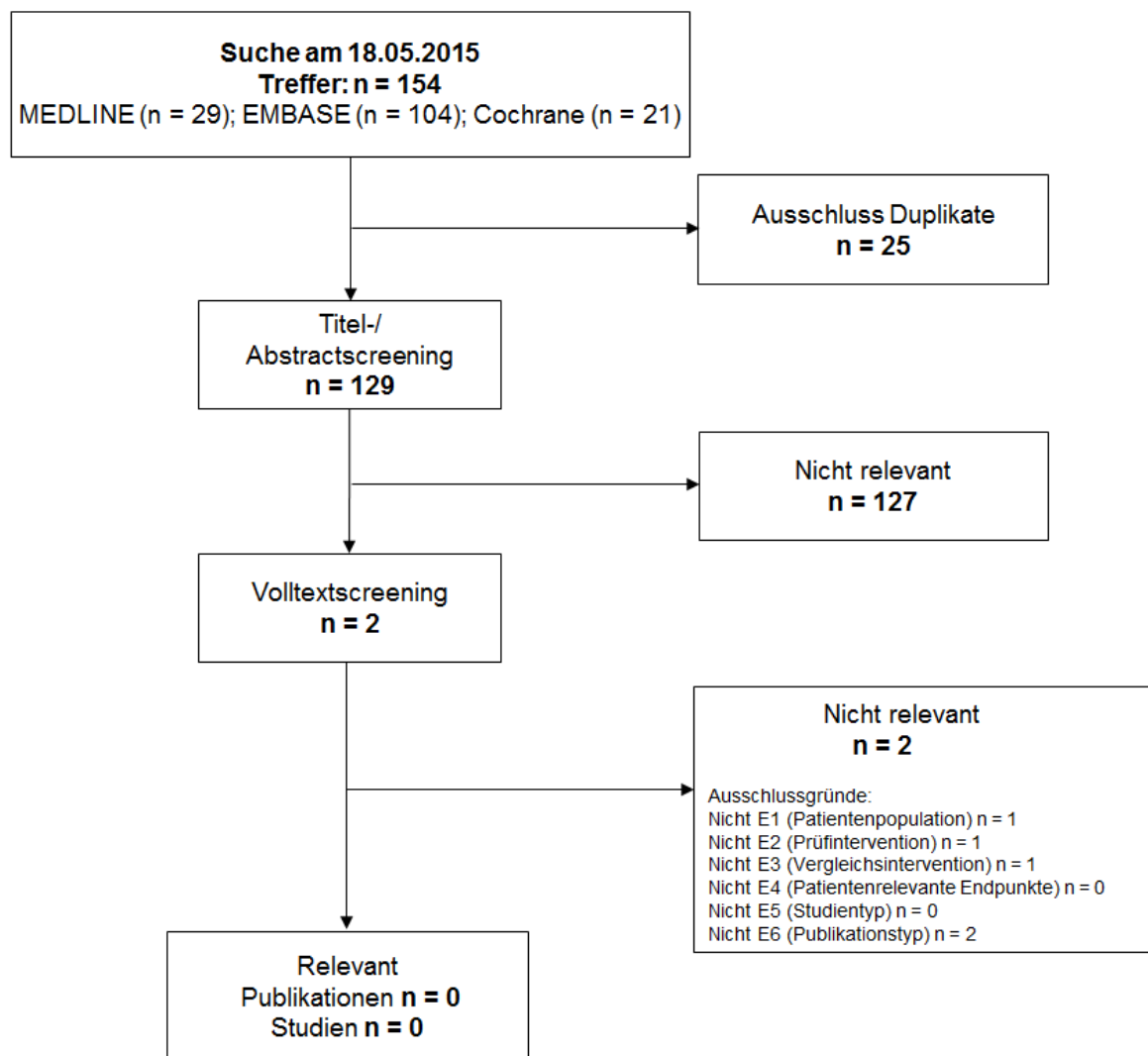


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 19.05.2015 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine Studie mit der für Pembrolizumab zugelassenen Dosierung 2 mg/kg identifiziert (2). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Es wurde keine Studie mit der für Pembrolizumab zugelassenen Dosierung 2 mg/kg identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in der Tabelle 4-7 ist der 19.05.2015.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-		-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 006 ^d	ja	ja	nein	Ja (24)	ja (25), (26), (27), (28)	ja (29), (30)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Zulassungsrelevante Studie für das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg); identifiziert über die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers.						

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg untersucht. Die zulassungsrelevante Studie für das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet ist die KEYNOTE 006 (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg). Diese Studie ist aus folgenden Gründen für die vorliegende Fragestellung relevant und deshalb in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen:

- Die Studie KEYNOTE 006 wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium).
- Während des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet aufgrund der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 auf nicht-vorbehandelte Patienten erweitert.
- Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) begründet im Bewertungsbericht für Pembrolizumab die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung von 2 mg/kg anhand der Ergebnisse der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002. In diesen Studien zeigt sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab kein Unterschied zwischen den Dosisregimen 2 mg/kg und 10 mg/kg (17).
- Die qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 006 entspricht abgesehen von der Dosierung in allen Einschlusskriterien einer bewertungsrelevanten Studie für die vorliegende Fragestellung. Der Anteil der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt unter 20 %.

Daher werden im Folgenden die Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 006	- RCT - Phase III - parallel - multizentrisch - offen - aktivkontrolliert	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK- Inhibitor oder einer Chemotherapie	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 277) Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen ^a (N = 279) Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 278)	Screening 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Behandlung mit Ipilimumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des	87 Zentren in 16 Ländern: USA (20), Deutschland (5), Frankreich (11), Großbritannien (8), Spanien (6), Australien (7), Österreich (4), Kanada (4), Chile (4), Belgien (3), Kolumbien (3), Israel (3), Norwegen (3), Schweden (3), Neuseeland (2), Niederlande (1) Beginn: 29 August 2013 Datenschnitte:	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheits- symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Arztes oder des Patienten	03 September 2014 ^b 03 März 2015 ^c	
				Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt etwa 27 Monate. Überlebensnach- beobachtung: alle drei Monate		
a: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt b: Interimsanalyse I: geplant nach 260 Ereignissen („Krankheitsprogression“ oder „Tod“); Mindestzeit für die Nachbeobachtung: sechs Monate. c: Interimsanalyse II: geplant nach 290 Todesfällen; Mindestzeit für die Nachbeobachtung: zwölf Monate. Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium). BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab 10mg/kg KG alle drei Wochen	Ipilimumab 3mg/kg KG	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Ipilimumab 3 mg/kg KG als 90-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zu vier Infusionen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	<u>Vorbehandlung mit:</u> Chemotherapie BRAF Inhibitoren MEK Inhibitoren Immuntherapie <u>Begleitmedikationen,</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen:</u> während der Screening- und Behandlungsphase: • Antineoplastische Chemotherapie • Biologika • Strahlentherapie • Immuntherapien einschließlich Kortikosteroiden, ausgenommen für die Behandlung der immunbezogenen unerwünschten Ereignissen, aufgetreten während der Studie • Lebendimpfstoffen
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N=277	Ipilimumab 3 mg/kg KG N =278
Geschlecht, n (%)		
Männlich	174 (62,8)	162 (58,3)
Weiblich	103 (37,2)	116 (41,7)
Alter (Jahre)		
Mean (SD)	61,2 (13,6)	59,9 (14,2)
Median (Spannweite)	63 (22-89)	62 (18-88)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	271 (97,8)	272 (97,8)
Nicht-Weiß	5 (1,8)	6 (2,2)
Fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus ^a , n (%)		
0	189 (68,2)	188 (67,6)
1	88 (31,8)	90 (32,4)
Tumorstadium ^b , n (%)		
III	1 (0,4)	2 (0,7)
IIIA	0 (0,0)	1 (0,4)
IIIB	2 (0,7)	1 (0,4)
IIIC	6 (2,2)	9 (3,2)
IV	268 (96,8)	265 (95,3)
Ausmaß der Metastasierung ^c , n (%)		
M0	9 (3,2)	14 (5,0)
M1	4 (1,4)	5 (1,8)
M1A	34 (12,3)	30 (10,8)
M1B	41 (14,8)	52 (18,7)
M1C	189 (68,2)	177 (63,7)
BRAF-V600-Status, n (%)		
Mutiert	97 (35,0)	107 (38,5)
Wildtyp	178 (64,3)	170 (61,2)
nicht bestimmt	2 (0,7)	1 (0,4)
Tumorgroße zur Baseline (mm) ^d		
Mittelwert (SD)	81 (70,3)	80,4 (78,0)
Median (Spannweite)	61,7 (11-554)	55,2 (10-465)

Studie KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N=277	Ipilimumab 3 mg/kg KG N =278
Baseline LDH-Werte, n (%)		
normal	175 (63,2)	178 (64,0)
erhöht [$\geq 110\%$ ULN]	98 (35,4)	91 (32,7)
Fehlend	4 (1,4)	9 (3,2)
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	27 (9,7)	28 (10,1)
Nein	247 (89,2)	249 (89,6)
Fehlend	3 (1,1)	1 (0,4)
PD-L1 Expression ^c , n (%)		
Positiv	221 (79,8)	225 (80,9)
Negativ	54 (19,5)	47 (16,9)
Fehlend	2 (0,7)	6 (2,2)
Vorbehandlung mit systemischen Therapien ^f , n (%)		
Nein	185 (66,8)	181 (65,1)
Ja	91 (32,9)	97 (34,9)
Art der systemische Therapie ^g , n (%)		
BRAF/MEK-Inhibitor, n (%)	45 (16,2)	56 (20,1)
Chemotherapie, n (%)	41 (14,8)	29 (10,4)
Immunotherapie, n (%)	7 (2,5)	12 (4,3)
a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich b: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Melanom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet. c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase d: Daten zur Tumorgroße zur Baseline lagen im 10 mg/kg KG Pembrolizumab-Arm für 240 Patienten und im 3 mg/kg KG Ipilimumab-Arm für 244 Patienten vor. e: PD-L1 positiv ist definiert als Allred Proportion Score (APS) von ≥ 2 und PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1 f: Ein Patient erhielt Pembrolizumab als Drittlinientherapie. g: Vorangegangene systemische Therapie für fortgeschrittenes Melanom BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; mm: Milimeter; PD-L1: Ligand für programmed cell death 1 (PD-1); ULN: upper limit of normal; SD: Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie KEYNOTE 006 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, unverblindete, Phase-III-Zulassungsstudie mit drei parallelen Studienarmen (N = 834). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0, 1), PD-L1-Wert (positiv, negativ) und nach Vorbehandlung mit systemischen Therapie (ja, nein) in drei Studienarme: Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 277), Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen (N = 279), Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 278). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die relevante Studienarme: Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen. Die in die Studie KEYNOTE 006 eingeschlossenen vorbehandelten Patienten durften nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sein. Die primären Studienendpunkte sind das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; weitere patientenrelevante Endpunkte sind die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse.

Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (03.03.2015) beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium). Die Patienten werden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit nachbeobachtet. Die finale Analyse ist nach 435 Todesfällen geplant (geschätzte Nachbeobachtungszeit: 21 Monate). Es wird erwartet, dass der Studienbericht der finalen Analyse im ersten Quartal 2017 verfügbar sein wird (17).

Die Patienten wurden mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten, behandelt. Die Patienten, die nach mindestens sechs Monaten Behandlung ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden.

Die Patienten im Ipilimumab-Arm wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten, behandelt und durften nicht erneut mit Ipilimumab behandelt werden. Im Studiendesign war kein Therapiewechsel vom Ipilimumab-Arm in einen der Pembrolizumab-Armen vorgesehen.

Das Fortschreiten der Krebserkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte zu Woche 12, danach alle sechs Wochen bis Woche 48 und danach alle 12 Wochen. Bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie sind in beiden Studienarmen vergleichbar (Ipilimumab-Arm: 39,2 %; Pembrolizumab-Arm: 33,6 %).

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen war 61,2 Jahre im Pembrolizumab-Arm und 59,9 Jahre im Ipilimumab-Arm. Bei über 95 % der Patienten hatte sich das Melanom bereits über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet (Tumorstadium IV); bei über 60 % der Patienten lagen viszerale Metastasen bzw. Fernmetastasen vor (M1C-Stadium). Etwa 65 % der Patienten waren nicht vorbehandelt. Die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm war deutlich länger als im Ipilimumab-Arm (168 Tage vs. 63 Tage).

Die Studienergebnisse der KEYNOTE 006 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

- Mehr als die Hälfte der teilnehmenden Studienzentren befanden sich in Europa. Die Empfehlungen der europäischen Leitlinie (31) entsprechen den Empfehlungen der deutschen Leitlinien (32). Zum Beispiel wurden alle Studienteilnehmer entsprechend der Empfehlungen in den deutschen und europäischen Leitlinien auf vorhandene Treibermutationen (BRAF-Mutationsstatus) getestet. Somit ist davon auszugehen, dass die Versorgung der Patienten in der Studie mit jener der deutschen Patienten vergleichbar ist.
- Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) begründet im Bewertungsbericht für Pembrolizumab die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung von 2 mg/kg anhand der Ergebnisse der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002. In diesen Studien zeigt sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab kein Unterschied zwischen den Dosisregimen 2 mg/kg und 10 mg/kg (17). Somit ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse der KEYNOTE 006 auch auf den deutschen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 006	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die KEYNOTE 006-Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für KEYNOTE 006 Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Krankheits-symptomatik	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 006	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 006	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 006	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (33). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkten liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

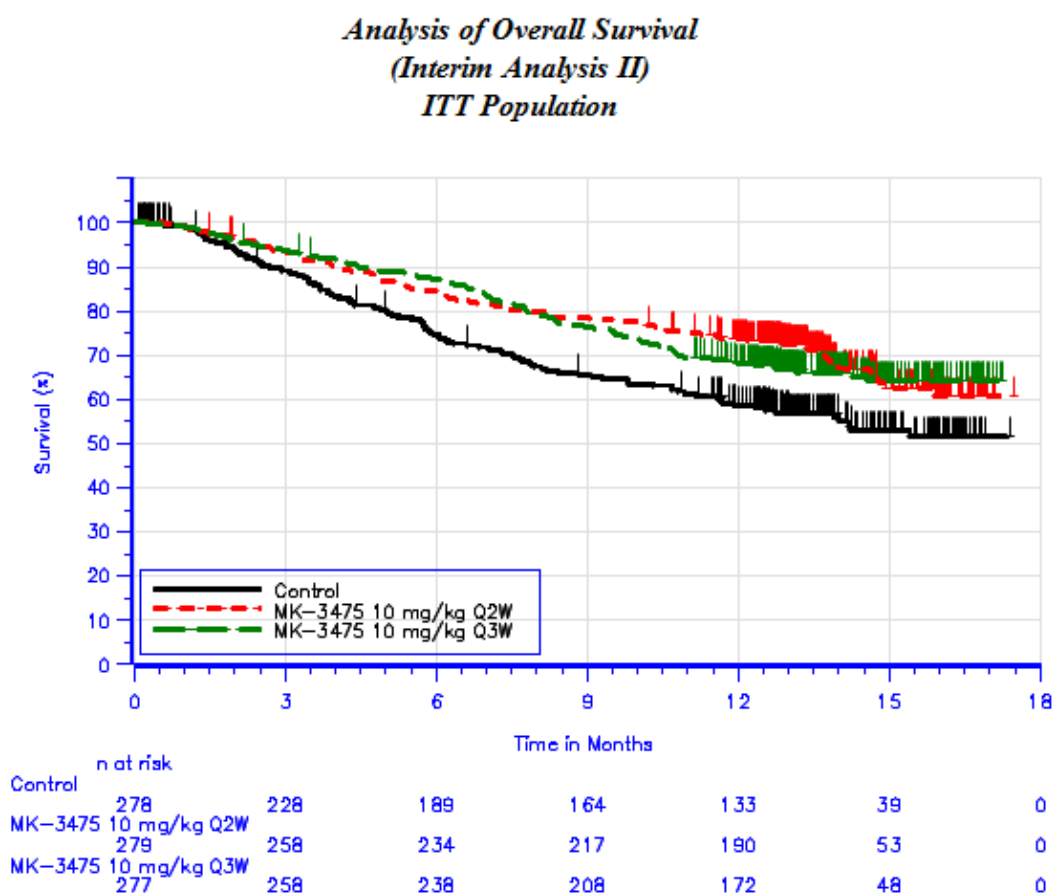
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen des letzten Datenschnittes und dem letzten Database Lock abgeleitet (IA II: 03.03.2015, DBL2: 18.05.2015).

Tabelle 4-16: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Gesamtüberleben	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% -KI]		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% -KI]		Hazard Ratio ^b [95% -KI]	p-Wert ^{b,c}
	N ^a		N ^a			
ITT Analyse (Interimsanalyse II; Database Lock 2)	277	n.a.	278	n.a. [13,9; n.a.]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Per Protocol Analyse (Interimsanalyse II; Database Lock 2) ^d	277	n.a.	278	n.a. [13,9; n.a.]	0,69 [0,52; 0,92]	0,010
Adjustierte Analyse (Interimsanalyse II; Database Lock 2) ^e	277	n.a.	278	n.a. [13,9; n.a.]	0,70 [0,53; 0,92]	0,011
ITT Analyse (Interimsanalyse II; Database Lock 1)	277	n.a.	278	n.a. [12,7; n.a.]	0,69 [0,52; 0,90]	0,008
ITT Analyse (Interimsanalyse I)	277	n.a.	278	n.a.	0,56 [0,40; 0,78]	0,001
Interimsanalyse I: 03.09.2014; Interimsanalyse II: 03.03.2015; Database Lock 1: 14.03.2015; Database Lock 2: 18.05.2015 a: Population: Intention-to-treat b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein) c: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik d: Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien: Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren e: Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien: der Anfang einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren als zeitabhängige Kovariable ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar, PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.						

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt ein Hazard Ratio von 0,69 zugunsten von Pembrolizumab. Statistische Signifikanz wurde erreicht (95 %-KI: [0,52; 0,91]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung von 31 % des Risikos zu Versterben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Ipilimumab-Arm. Das Ein-Jahres-Überleben lag für die Patienten unter Pembrolizumab bei 68,4 % und unter Ipilimumab bei 58,2 % (Abbildung 4). Alle Sensitivitätsanalysen sowie die Interimsanalyse I sind statistisch signifikant und bestätigen die Überlegenheit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab im Gesamtüberleben (Tabelle 4-16).



(Database Cutoff Date: 03MAR2015)

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 006

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte:

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist primärer Endpunkt und die Gesamtansprechrate sekundärer Endpunkt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse I (Datenschnitt 03.09.2014) der KEYNOTE 006 Studie. Beide Endpunkte sind mit dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben assoziiert und werden daher im Folgenden ergänzend dargestellt.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Die Behandlung mit Pembrolizumab führt im Vergleich zu Ipilimumab zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkommitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Hazard Ratio von 0,58 (95 %-KI: [0,47; 0,72], $p < 0,0001$).

Gesamtansprechrates

Die Gesamtansprechrates ist im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Ipilimumab-Arm signifikant höher (32,9 % vs. 11,9 %; Differenz: 17,2 %; 95 %-KI: [9,5 %; 25,6 %]; $p < 0,001$). Insgesamt wird unter Pembrolizumab für 17 Patienten (6,1 %) ein vollständiges und für 74 Patienten (26,7 %) ein teilweises Ansprechen erreicht. Unter Ipilimumab wird nur für 4 Patienten (1,4 %) ein vollständiges Ansprechen und für 29 Patienten (10,4 %) ein teilweises Ansprechen erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik- RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 006	Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter, patientenrelevanter Fragebogen (10) zur Erhebung der Lebensqualität bei Tumorpatienten. Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen; zu den Symptomskalen gehören Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktions- und Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (34) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Skalen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (14). Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 2, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
KEYNOTE 006	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquote zu Woche 12 liegt bei über 70 % (83,8 % im Pembrolizumab-Arm und 71,8 % im Ipilimumab-Arm). Die Ergebnisse zu Woche 24 werden im Folgenden aufgrund der unterschiedlichen Rücklaufquoten (61,9 % im Pembrolizumab-Arm und 28,6 % im Ipilimumab-Arm) nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der KEYNOTE 006 Studie wurden für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik Analysen zu Woche 12 (Behandlungsdauer für Ipilimumab) durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Es werden Ergebnisse der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert sowie die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, wenn in allen Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreicht wurde.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn der Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet und somit weder beschrieben wird noch in die Bewertung des Zusatznutzens eingeht.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC-QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^c	Hedges' g ^d [95%-KI]	
	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		N ^a	N ^b	N ^a	N ^b						
Dyspnoe	265	19,5 (27,67)	265	28,8 (32,77)	9,3 (33,82)	238	22,3 (30,59)	238	33,8 (35,16)	11,5 (38,81)	-3,91 [-9,77; 1,94]	0,190	n.a.		
Erschöpfung	265	31,1 (26,77)	265	39,2 (30,76)	8,1 (29,78)	238	33,2 (28,87)	238	46,7 (31,81)	13,5 (30,99)	-6,38 [-11,51; -1,25]	0,015	-0,18 [-0,35; -0,002]		
Schlaflosigkeit	265	30,2 (29,84)	265	32,5 (32,98)	2,3 (36,26)	238	31,5 (32,70)	238	42,1 (34,75)	10,6 (37,53)	-8,90 [-14,75; -3,06]	0,003	-0,22 [-0,40; -0,05]		
Schmerzen	265	27,2 (29,47)	265	33,9 (32,43)	6,7 (33,15)	238	28,5 (31,26)	238	39,4 (34,09)	10,9 (35,49)	-4,80 [-10,56; 0,96]	0,103	n.a.		
Appetitverlust	265	19,8 (29,55)	265	27,2 (34,83)	7,4 (34,79)	238	23,2 (32,40)	238	35,2 (35,74)	12,0 (36,41)	-6,35 [-12,17; -0,53]	0,033	-0,13 [-0,30; 0,05]		
Diarrhö	265	12,0 (24,40)	265	22,2 (32,31)	10,2 (34,65)	238	13,6 (24,56)	238	32,9 (35,12)	19,3 (40,02)	-10,31 [-16,40; -4,22]	0,001	-0,24 [-0,42; -0,07]		
Übelkeit und Erbrechen	265	12,1 (24,66)	265	19,9 (30,95)	7,8 (33,35)	238	14,9 (25,90)	238	27,9 (34,87)	13,0 (36,99)	-6,87 [-12,66; -1,07]	0,020	-0,15 [-0,32; 0,03]		
Verstopfung	265	17,1 (28,44)	265	24,1 (33,17)	7,0 (33,96)	238	19,6 (30,40)	238	30,2 (35,63)	10,6 (41,06)	-5,10 [-11,15; 0,95]	0,098	n.a.		
Finanzielle Schwierigkeiten	265	22,4 (32,22)	265	28,6 (35,22)	6,2 (33,71)	238	23,6 (32,53)	238	36,3 (35,67)	12,7 (36,63)	-7,17 [-12,94; -1,39]	0,015	-0,18 [-0,36; -0,01]		

a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^c	Hedges' g ^d [95%-KI]	
	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		N ^a	N ^b	N ^a	N ^b						
Dyspnoe	265	15,0 (22,76)	265	19,7 (25,54)	4,7 (23,36)	238	16,9 (25,82)	238	21,2 (26,44)	4,4 (25,36)	-0,51 [-4,62; 3,60]	0,809	n.a.		
Erschöpfung	265	26,6 (24,18)	265	33,4 (28,28)	6,8 (21,59)	238	29,3 (26,36)	238	40,8 (30,44)	11,5 (23,42)	-5,14 [-9,49; -0,79]	0,021	-0,21 [-0,38; -0,03]		
Schlaflosigkeit	265	26,9 (27,94)	265	25,2 (28,77)	-1,6 (29,16)	238	27,2 (30,39)	238	32,7 (31,25)	5,4 (29,39)	-7,14 [-12,15; -2,13]	0,005	-0,24 [-0,42; -0,07]		
Schmerzen	265	23,0 (26,66)	265	25,9 (27,41)	2,9 (24,67)	238	24,1 (28,10)	238	29,2 (29,06)	5,1 (25,54)	-2,51 [-7,07; 2,05]	0,280	n.a.		
Appetitverlust	265	14,9 (25,27)	265	18,4 (27,80)	3,5 (26,35)	238	18,5 (28,61)	238	23,4 (28,40)	5,0 (28,63)	-3,14 [-7,83; 1,55]	0,190	n.a.		
Diarrhö	265	6,7 (15,67)	265	12,1 (21,30)	5,4 (23,69)	238	8,0 (15,72)	238	18,7 (25,07)	10,7 (27,47)	-6,27 [-10,56; -1,97]	0,004	-0,21 [-0,38; -0,03]		
Übelkeit und Erbrechen	265	6,4 (16,14)	265	8,2 (16,10)	1,8 (16,24)	238	9,6 (18,38)	238	12,0 (19,37)	2,3 (17,72)	-2,01 [-4,72; 0,70]	0,146	n.a.		
Verstopfung	265	12,5 (23,20)	265	13,2 (22,58)	0,7 (24,31)	238	14,4 (25,36)	238	14,8 (22,39)	0,4 (26,61)	-0,79 [-4,66; 3,08]	0,688	n.a.		
Finanzielle Schwierigkeiten	265	17,6 (28,63)	265	19,7 (29,64)	2,2 (21,63)	238	18,5 (28,61)	238	24,8 (30,91)	6,3 (22,41)	-4,48 [-8,35; -0,61]	0,023	-0,19 [-0,36; -0,01]		

a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
c: Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^c	Hedges' g ^d [95%-KI]	
	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		N ^a	N ^b	N ^a	N ^b						
	Dyspnoe	228	14,5 (23,42)	187	16,9 (25,49)	4,0 (22,43)	210	17,1 (26,93)	148	16,9 (26,51)	3,3 (24,06)	-0,36 [-4,89; 4,16]	0,875	n.a.	
	Erschöpfung	228	27,1 (24,33)	187	29,4 (26,79)	5,0 (20,52)	211	29,2 (26,88)	148	34,5 (29,29)	11,7 (23,28)	-8,34 [-12,91; -3,77]	<0,001	-0,31 [-0,54; -0,08]	
	Schlaflosigkeit	228	26,3 (28,15)	187	21,2 (27,14)	-4,0 (29,59)	211	27,0 (31,24)	148	27,9 (31,12)	4,8 (28,08)	-9,47 [-14,89; -4,05]	0,001	-0,30 [-0,53; -0,07]	
	Schmerzen	228	22,7 (27,11)	187	23,1 (27,11)	1,8 (24,94)	211	23,9 (29,09)	148	23,4 (27,62)	7,0 (24,37)	-4,24 [-9,22; 0,73]	0,095	n.a.	
	Appetitverlust	228	14,6 (25,81)	187	14,4 (27,43)	2,4 (26,95)	211	18,2 (29,31)	148	17,6 (27,34)	9,4 (25,58)	-5,22 [-10,21; -0,23]	0,040	-0,27 [-0,50; -0,04]	
	Diarrhö	228	6,0 (16,20)	187	7,8 (19,19)	2,8 (20,77)	211	7,7 (16,20)	148	16,0 (25,93)	11,5 (27,66)	-8,32 [-12,71; -3,93]	<0,001	-0,36 [-0,59; -0,13]	
	Übelkeit und Erbrechen	228	6,1 (16,67)	187	5,5 (14,53)	0,7 (16,55)	211	8,9 (18,49)	148	8,0 (18,59)	2,9 (17,11)	-2,73 [-5,63; 0,16]	0,064	n.a.	
	Verstopfung	228	11,7 (23,82)	187	10,9 (23,07)	1,8 (23,99)	211	14,1 (25,97)	148	11,3 (23,18)	1,0 (24,44)	-0,44 [-4,91; 4,04]	0,849	n.a.	
Finanzielle Schwierigkeiten	228	17,3 (29,59)	187	16,0 (28,78)	1,2 (21,85)	210	18,6 (29,51)	148	20,3 (29,26)	3,6 (21,58)	-5,13 [-9,28; -0,97]	0,016	-0,11 [-0,34; 0,12]		

a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
c: Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, und Verstopfung ist zu Woche 12 eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab zu beobachten (Tabelle 4-19). Für die Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich im Vergleich zu Ipilimumab ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt aber für keine der genannten Symptomskalen vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{c,d}
	N ^b		N ^b			
Dyspnoe	265	86,0 [85,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 96,0]	0,83 [0,64; 1,08]	0,165
Erschöpfung	265	43,0 [42,0; 84,0]	238	42,0 [24,0; 43,0]	0,80 [0,64; 0,99]	0,041
Schlaflosigkeit	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	85,0 [63,0; 86,0]	0,79 [0,61; 1,02]	0,071
Schmerzen	265	85,0 [56,0; 87,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,10]	0,227
Appetitverlust	265	86,0 [86,0; 95,0]	238	86,0 [84,0; 90,0]	0,85 [0,65; 1,11]	0,226
Diarrhö	265	88,0 [86,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 86,0]	0,65 [0,50; 0,86]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	265	88,0 [86,0; 113,0]	238	84,0 [44,0; 87,0]	0,66 [0,50; 0,85]	0,002
Verstopfung	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,88 [0,68; 1,16]	0,364
Finanzielle Schwierigkeiten	265	94,0 [86,0; 113,0]	238	90,0 [85,0; 107,0]	0,77 [0,58; 1,01]	0,062
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme) b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein) d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.						

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^b	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}
	N ^c	[95% -KI]	N ^c	[95% -KI]		
Dyspnoe	265	90,0 [86,0; n.a.]	238	90,0 [85,0; n.a.]	0,90 [0,67; 1,21]	0,485
Erschöpfung	265	43,0 [42,0; 83,0]	238	43,0 [25,0; 45,0]	0,84 [0,67; 1,06]	0,135
Schlaflosigkeit	265	95,0 [86,0; n.a.]	238	85,0 [83,0; 87,0]	0,70 [0,53; 0,92]	0,010
Schmerzen	265	85,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [69,0; 86,0]	0,93 [0,73; 1,19]	0,567
Appetitverlust	265	87,0 [86,0; n.a.]	238	86,0 [85,0; 107,0]	0,83 [0,62; 1,09]	0,181
Diarrhö	265	95,0 [86,0; n.a.]	238	86,0 [85,0; 103,0]	0,68 [0,51; 0,92]	0,012
Übelkeit und Erbrechen	265	95,0 [87,0; n.a.]	238	88,0 [85,0; 106,0]	0,68 [0,50; 0,93]	0,014
Verstopfung	265	95,0 [87,0; n.a.]	238	n.a. [86,0; n.a.]	1,01 [0,74; 1,38]	0,939
Finanzielle Schwierigkeiten	265	95,0 [88,0; n.a.]	238	99,0 [90,0; n.a.]	0,88 [0,63; 1,25]	0,482

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)

b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)

d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a	N ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{c,d}
Dyspnoe	265	95,0 [86,0; n.a.]	238	90,0 [85,0; n.a.]	0,90 [0,67; 1,21]	0,496
Erschöpfung	265	43,0 [42,0; 84,0]	238	43,0 [25,0; 48,0]	0,83 [0,67; 1,04]	0,110
Schlaflosigkeit	265	95,0 [86,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 103,0]	0,69 [0,52; 0,91]	0,009
Schmerzen	265	85,0 [84,0; 87,0]	238	85,0 [72,0; 86,0]	0,92 [0,72; 1,19]	0,546
Appetitverlust	265	90,0 [86,0; n.a.]	238	86,0 [85,0; 107,0]	0,82 [0,61; 1,10]	0,180
Diarrhö	265	95,0 [87,0; n.a.]	238	87,0 [85,0; 103,0]	0,68 [0,50; 0,92]	0,013
Übelkeit und Erbrechen	265	99,0 [88,0; n.a.]	238	90,0 [85,0; 106,0]	0,68 [0,50; 0,93]	0,016
Verstopfung	265	95,0 [88,0; n.a.]	238	n.a. [90,0; n.a.]	1,03 [0,75; 1,40]	0,863
Finanzielle Schwierigkeiten	265	107,0 [94,0; n.a.]	238	107,0 [90,0; n.a.]	0,86 [0,61; 1,21]	0,384

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme)
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-I: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, und Diarrhö ist zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten. (Erschöpfung: HR = 0,80; 95 %-KI: [0,64; 0,99]; p = 0,041. Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,85]; p = 0,002. Diarrhö: HR = 0,65; 95 %-KI: [0,50; 0,86]; p = 0,002). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-22). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24).

Ergebnisse unterstützender Analysen

Tabelle 4-25 zeigt, dass Werte im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 in der KEYNOTE 006 Studie aufgrund unterschiedlicher Ursachen fehlen, was darauf schließen lässt, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich von den anderen Patienten in der Studie. In Tabelle 4-26 werden die Patienten, für die zu Woche 12 keine Werte vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Dabei ist festzustellen, dass Patienten, für die keine

Werte vorlagen, zu Studienbeginn schwerer erkrankt waren als Patienten, für die Werte an Woche 12 erhoben wurden. So zeigen sich Unterschiede im ECOG-Leistungsstatus, der Tumorgröße zur Baseline und dem LDH-Wert. Somit stellt der Analyseansatz des Pattern-Mixture-Modells unter der MNAR-Annahme die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar.

Tabelle 4-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 265) n (%)	Ipilimumab 3 mg/kg KG (N = 238) n (%)
Gründe für das Fehlen von Werten		
Tod ^a	5 (1,9)	8 (3,4)
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^a	10 (3,8)	19 (8,0)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression ^a	8 (3,0)	12 (5,0)
Studienabbruch aus anderen Gründen ^a	9 (3,4)	16 (6,7)
Patient ist nicht zur Visite erschienen	1 (0,4)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	2 (0,8)	3 (1,3)
Andere / Unbekannte Gründe	8 (3,0)	9 (3,7)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>43 (16,2)</i>	<i>67 (28,2)</i>
a: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm.		

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 006	Patienten mit vollständiger Erhebung („Completers“)		Patienten mit unvollständiger Erhebung („Non-Completers“)	
	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N = 187	Ipilimumab 3 mg/kg KG N = 148	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N = 78	Ipilimumab 3 mg/kg KG N = 90
Geschlecht, n (%)				
Männlich	124 (66,3)	86 (58,1)	47 (60,3)	48 (53,3)
Weiblich	63 (33,7)	62 (41,9)	31 (39,7)	42 (46,7)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	60,8 (13,4)	60,3 (14,0)	62,6 (14,1)	59,5 (14,7)
Median (Spannweite)	63,5 (22 - 89)	61,0 (18 - 88)	64,0 (30 - 88)	62,5 (28 - 87)
Hautfarbe, n (%)				
Weiß	183 (97,9)	146 (98,6)	76 (97,4)	88 (97,8)
Nicht-Weiß	4 (2,2)	2 (1,4)	2 (2,6)	2 (2,2)
ECOG-Leistungsstatus ^a , n (%)				
0	133 (71,1)	106 (71,6)	49 (62,8)	53 (58,9)
1	54 (28,9)	42 (28,4)	29 (37,2)	37 (41,1)
Ausmaß der Metastasierung ^b , n (%)				
M0	4 (2,1)	6 (4,1)	3 (3,8)	3 (3,3)
M1	3 (1,6)	2 (1,4)	1 (1,3)	2 (2,2)
M1A	24 (12,8)	24 (12,8)	7 (9,0)	7 (7,8)
M1B	28 (15,0)	28 (15,0)	11 (14,1)	18 (20,0)
M1C	128 (68,4)	128 (68,4)	56 (71,8)	60 (66,7)
BRAF-V600-Status, n (%)				
Mutiert	70 (37,4)	55 (37,2)	22 (28,2)	38 (42,2)
Wildtyp	116 (62,0)	93 (62,8)	55 (70,5)	51 (56,7)
Unbestimmt	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,1)
Tumorgroße zur Baseline (mm) ^c				
Mean (SD)	76,7 (71,3)	65,8 (60,2)	92,7 (71,6)	102,2 (98,9)
Median (Spannweite)	57,0 (13 - 554)	48,0 (10 - 336)	73,9 (11 - 430)	64,7 (12 - 465)
Baseline LDH-Wert, n (%)				
normal	126 (67,4)	112 (75,7)	42 (53,8)	44 (48,9)
erhöht*	58 (31,0)	33 (22,3)	35 (44,9)	43 (47,8)
Fehlend	3 (1,6)	3 (2,0)	1 (1,3)	3 (3,3)

Studie: KEYNOTE 006	Patienten mit vollständiger Erhebung („Completers“)		Patienten mit unvollständiger Erhebung („Non-Completers“)	
	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N = 187	Ipilimumab 3 mg/kg KG N = 148	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N = 78	Ipilimumab 3 mg/kg KG N = 90
Anzahl vorangegangener Therapielinien ^d , n (%)				
0	119 (63,6)	101 (68,2)	60 (76,9)	56 (62,2)
1	67 (35,8)	47 (31,8)	18 (23,1)	34 (37,8)
2	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PD-L1 Expression ^e , n (%)				
Positiv	151 (80,7)	119 (80,4)	64 (82,1)	73 (81,1)
Negativ	34 (18,2)	26 (17,6)	14 (17,9)	14 (15,6)
Fehlend	2 (1,1)	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (3,3)
a: ECOG-Leistungstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich. b: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase c: Daten zur Tumorgroße zur Baseline lagen im Ipilimumab- und im 10 mg/kg Pembrolizumab-Arm für 127/82 bzw. 160/70 Patienten vor (Completers/Non-Completers). d: Falls die Anzahl vorangegangener Therapielinien 0 beträgt, handelt es sich hier um Patienten, die nur adjuvante/neoadjuvante Therapien erhalten haben. e: PD-L1 positiv ist definiert als Allred Proportion Score (APS) von ≥ 2 + PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1 *: ≥ 110 % ULN BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; mm: Milimeter; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung; KG: Körpergewicht				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 006	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Zusätzlich wurde die visuelle Analogskala des EuroQoL-5D verwendet. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter, patientenrelevanter Fragebogen (10) zur Erhebung der Lebensqualität bei Tumorpatienten entwickelt. Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen; zu den Symptomskalen gehören Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktions- und Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (34) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Skalen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (14). Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 2, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus. Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (11). Er bestehend aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (35). Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 2, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 006	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einschätzung der Lebensqualität (basierend auf dem **EORTC QLQ-C30**) durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Lebensqualität, erfasst über den EORTC QLQ-C30, als hoch eingestuft.

Da die Einschätzung der Lebensqualität (basierend auf dem **EQ-5D**) durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Lebensqualität über den EQ-5D als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquoten zu Woche 12 liegen bei über 70 % (EORTC-QOL-C30: 83,8 % im Pembrolizumab-Arm und 71,8 % im Ipilimumab-Arm; EQ-5D: 88,6 % im Pembrolizumab-Arm und 79,1 % im Ipilimumab-Arm). Die Ergebnisse zu Woche 24 werden im Folgenden aufgrund der unterschiedlichen Rücklaufquoten (EORTC-QOL-C30: 61,9 % im Pembrolizumab-Arm und 28,6 % im Ipilimumab-Arm; EQ-5D: 65,7 % im Pembrolizumab-Arm und 32,7 % im Ipilimumab-Arm) nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der KEYNOTE 006 Studie wurden für die Endpunkte zur Lebensqualität Analysen zu Woche 12 (Behandlungsdauer für Ipilimumab) durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Es werden Ergebnisse der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert sowie die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, wenn in allen Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreicht wurde.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen				Ipilimumab 3 mg/kg KG				Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)		Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)		Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^e	Hedges' g ^d [95%-KI]
	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])																
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	66.6 (24.23)	265	60.0 (27.78)	-6.6 (27.74)	238	63.4 (25.73)	238	52.1 (29.35)	-11.4 (29.56)	6.49 [1.68; 11.30]	0.008	0.17 [-0.01; 0.34]			
Emotionale Funktion □	265	73.4 (25.06)	265	70.6 (30.23)	-2.7 (30.96)	238	71.0 (26.09)	238	63.3 (31.65)	-7.7 (32.97)	6.18 [0.84; 11.53]	0.023	0.15 [-0.02; 0.33]			
Kognitive Funktion □	265	82.2 (25.05)	265	75.1 (31.24)	-7.1 (32.35)	238	79.9 (26.35)	238	66.7 (33.17)	-13.2 (35.13)	7.47 [1.87; 13.08]	0.009	0.18 [0.01; 0.36]			
Körperliche Funktion □	265	78.6 (24.61)	265	70.2 (30.09)	-8.4 (29.75)	238	75.8 (25.32)	238	62.8 (32.29)	-13.0 (33.06)	5.96 [0.67; 11.25]	0.027	0.15 [-0.03; 0.32]			
Rollenfunktion □	265	73.6 (29.91)	265	65.8 (33.65)	-7.9 (33.35)	238	71.3 (32.67)	238	56.5 (35.85)	-14.8 (36.17)	8.01 [2.21; 13.81]	0.007	0.20 [0.02; 0.37]			
Soziale Funktion □	265	77.3 (27.80)	265	69.3 (32.57)	-8.0 (34.36)	238	73.1 (31.64)	238	59.7 (34.69)	-13.3 (37.36)	7.87 [2.06; 13.68]	0.008	0.15 [-0.03; 0.33]			
EuroQoL-5D (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])																
Visuelle Analogskala (VAS)	254	69.2 (23.00)	254	64.9 (25.84)	-4.3 (25.12)	220	70.0 (23.10)	220	62.9 (25.66)	-7.1 (26.69)	2.25 [-2.19; 6.68]	0.321	n.a.			
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.																

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^e	Hedges' g ^d [95%-KI]	
	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		N ^a	N ^b	N ^a	N ^b						
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])															
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	71,3 (21,59)	265	65,9 (24,29)	-5,5 (20,74)	238	67,4 (23,53)	238	59,0 (26,84)	-8,4 (25,96)	4,42 [0,21; 8,63]	0,040	0,12 [-0,05; 0,30]		
Emotionale Funktion	265	78,6 (20,74)	265	80,1 (21,69)	1,5 (18,11)	238	75,8 (22,14)	238	75,0 (23,35)	-0,8 (18,81)	3,18 [-0,08; 6,44]	0,056	n.a.		
Kognitive Funktion	265	88,1 (18,21)	265	85,1 (21,28)	-3,0 (16,16)	238	85,7 (20,22)	238	80,4 (22,26)	-5,3 (15,50)	2,76 [-0,15; 5,67]	0,063	n.a.		
Körperliche Funktion	265	84,2 (18,46)	265	78,6 (23,14)	-5,7 (17,61)	238	81,5 (19,99)	238	73,4 (24,93)	-8,1 (20,29)	3,02 [-0,56; 6,61]	0,098	n.a.		
Rollenfunktion	265	78,9 (26,07)	265	71,9 (30,63)	-7,0 (25,25)	238	76,8 (29,59)	238	63,2 (34,31)	-13,6 (29,56)	7,32 [2,31; 12,33]	0,004	0,24 [0,07; 0,42]		
Soziale Funktion	265	82,8 (23,19)	265	77,3 (26,98)	-5,4 (23,91)	238	78,0 (28,29)	238	68,7 (31,08)	-9,3 (29,42)	5,96 [1,13; 10,79]	0,016	0,15 [-0,03; 0,32]		
EuroQoL-5D (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])															
Visuelle Analogskala (VAS)	265	73,5 (18,88)	265	71,6 (20,73)	-1,9 (19,21)	238	73,3 (20,20)	238	69,3 (21,06)	-4,1 (21,36)	2,19 [-1,44; 5,82]	0,237	n.a.		
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen c: Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.															

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^e	Hedges' g ^d [95%-KI]	
	N ^a		N ^b			N ^a		N ^b							
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])															
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	228	70,9 (21,64)	187	69,5 (22,40)	-2,2 (18,02)	211	67,3 (23,97)	148	64,5 (25,65)	-9,2 (23,93)	7,26 [3,15; 11,38]	0,001	0,33 [0,10; 0,56]		
Emotionale Funktion ☐	228	78,2 (21,22)	187	82,5 (21,20)	3,1 (17,03)	211	75,8 (22,69)	148	79,2 (21,53)	-0,1 (18,43)	4,26 [0,79; 7,72]	0,016	0,18 [-0,05; 0,41]		
Kognitive Funktion ☐	228	88,0 (18,84)	187	88,2 (20,04)	-1,7 (17,08)	211	85,4 (20,98)	148	84,2 (21,01)	-5,0 (15,01)	4,22 [0,99; 7,46]	0,011	0,20 [-0,03; 0,43]		
Körperliche Funktion ☐	228	84,1 (19,35)	187	81,9 (21,35)	-3,7 (16,16)	211	80,9 (20,71)	148	79,1 (22,80)	-6,0 (19,37)	3,94 [0,30; 7,59]	0,034	0,13 [-0,10; 0,36]		
Rollenfunktion ☐	228	78,5 (27,34)	187	76,9 (28,93)	-4,0 (23,73)	211	76,0 (30,78)	148	70,8 (33,27)	-12,6 (28,50)	9,96 [4,54; 15,38]	0,000	0,33 [0,10; 0,56]		
Soziale Funktion ☐	228	82,7 (23,95)	187	81,0 (25,65)	-3,5 (23,06)	211	78,0 (29,23)	148	74,9 (29,71)	-8,0 (28,30)	8,25 [3,33; 13,17]	0,001	0,18 [-0,05; 0,41]		
EuroQoL-5D (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])															
Visuelle Analogskala (VAS)	219	73,9 (19,23)	183	73,7 (20,46)	-1,2 (17,88)	190	74,7 (19,22)	143	73,4 (19,91)	-5,0 (19,79)	3,74 [0,17; 7,31]	0,040	0,20 [-0,03; 0,43]		

a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
c: Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
d: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie auch für den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand und die EQ-5D VAS ist zu Woche 12 unter Pembrolizumab eine bessere Funktionalität und höhere Lebensqualität zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab statistisch signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt aber für keine dieser Skalen vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Tabelle 4-29). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-30, Tabelle 4-31).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{c,d}
	N ^b	[95% -KI]	N ^b	[95% -KI]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	86,0 [84,0; 91,0]	238	84,0 [46,0; 85,0]	0,84 [0,66; 1,08]	0,167
Emotionale Funktion □	265	88,0 [87,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,74 [0,56; 0,97]	0,030
Kognitive Funktion □	265	86,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [52,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,11]	0,248
Körperliche Funktion □	265	88,0 [85,0; 95,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,61; 1,01]	0,058
Rollenfunktion	265	85,0 [44,0; 86,0]	238	84,0 [44,0; 85,0]	0,88 [0,70; 1,12]	0,304
Soziale Funktion □	265	86,0 [84,0; 88,0]	238	63,0 [44,0; 85,0]	0,79 [0,62; 1,01]	0,058

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{c,d}
	N ^b	[95% -KI]	N ^b	[95% -KI]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	85,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [83,0; 86,0]	0,90 [0,70; 1,16]	0,409
Emotionale Funktion □	265	107,0 [88,0; n.a.]	238	94,0 [86,0; n.a.]	0,78 [0,56; 1,09]	0,152
Kognitive Funktion □	265	87,0 [86,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; 99,0]	0,86 [0,65; 1,13]	0,275
Körperliche Funktion □	265	91,0 [87,0; 113,0]	238	85,0 [84,0; 91,0]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Rollenfunktion	265	85,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [61,0; 85,0]	0,88 [0,69; 1,13]	0,322
Soziale Funktion □	265	86,0 [85,0; 92,0]	238	84,0 [52,0; 87,0]	0,79 [0,60; 1,02]	0,073

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{c,d}
	N ^b	[95% -KI]	N ^b	[95% -KI]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	86,0 [85,0; 88,0]	238	85,0 [84,0; 87,0]	0,92 [0,71; 1,19]	0,505
Emotionale Funktion □	265	107,0 [88,0; n.a.]	238	94,0 [90,0; n.a.]	0,80 [0,57; 1,12]	0,189
Kognitive Funktion □	265	87,0 [86,0; n.a.]	238	90,0 [85,0; 103,0]	0,87 [0,65; 1,16]	0,335
Körperliche Funktion □	265	91,0 [87,0; 113,0]	238	85,0 [84,0; 99,0]	0,71 [0,53; 0,94]	0,018
Rollenfunktion	265	85,0 [84,0; 88,0]	238	84,0 [64,0; 86,0]	0,89 [0,69; 1,14]	0,363
Soziale Funktion □	265	86,0 [85,0; 92,0]	238	84,0 [62,0; 87,0]	0,79 [0,61; 1,03]	0,080

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme)
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion ist zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,97]; p-Wert = 0,030). Für die Verschlechterung in dem über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Soziale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-32). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR (control-based Imputation), MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34).

Ergebnisse unterstützender Analysen

Ergänzend zu Tabelle 4-25 zeigt die Tabelle 4-35, dass Werte im EQ-5D zu Woche 12 in der KEYNOTE 006 Studie aufgrund unterschiedlicher Ursachen fehlen, was darauf schließen lässt, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich von den anderen Patienten in der Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Somit stellt der Analyseansatz des Pattern-Mixture-Modells unter MNAR-Annahme die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar.

Tabelle 4-35: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen	Ipilimumab 3 mg/kg KG
	(N =254) n (%)	(N = 220) n (%)
Gründe für das Fehlen von Werten		
Tod ^a	4 (1,6)	4 (1,8)
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^a	7 (2,8)	16 (7,3)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression ^a	4 (1,6)	11 (5,0)
Studienabbruch aus anderen Gründen ^a	6 (2,4)	9 (4,1)
Patient ist nicht zur Visite erschienen	1 (0,4)	0 (0,0)
Unbekannte Gründe	7 (2,8)	6 (2,7)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>29 (11,4)</i>	<i>46 (20,9)</i>
a: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm.		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 006	Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UE. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder Ipilimumab) erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschte Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis • Spezifische unerwünschte Ereignisse^a
a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5 und Gesamtrate); häufige unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen (Pembrolizumab, Ipilimumab) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse; APaT: All Patients as Treated	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie / Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 006						
UE	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
Schwere UE(CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
Spezifische UEs ^a	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
*APaT-Population a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5 und Gesamtrate); häufige unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten System-Organ-Klassen (Pembrolizumab, Ipilimumab) UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; APaT: All Patients as Treated						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse unter Behandlung mit Pembrolizumab und Ipilimumab inklusive einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 90 Tage) von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft, da geeignete statistische Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen, eingesetzt werden (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses). Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ verletzt sein. Da jedoch der Großteil der ersten unerwünschten Ereignisse vor diesem Studienabbruchkriterium stattfand, führt dies zu einer vernachlässigbaren Verzerrung der Ergebnisse.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen des letzten Datenschnittes und dem letzten Database Lock abgeleitet (IA II: 03.03.2015, DBL2: 18.05.2015).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Unerwünschte Ereignisse ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% -KI]		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI] p-Wert ^{c,d}	
	N ^b		N ^b			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	277	0,4 [0,2; 0,5]	256	0,4 [0,3; 0,5]	0,86 [0,72; 1,03]	0,101
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	277	16,7 [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,43; 0,84]	0,003
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	277	n.a. [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,42; 0,87]	0,007
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	277	n.a.	256	n.a.	0,48 [0,27; 0,84]	0,011
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^e						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^f	277	8,7 [5,9; 13,1]	256	n.a. [2,4; n.a.]	0,52 [0,39; 0,70]	<0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^f	277	n.a.	256	n.a.	0,25 [0,13; 0,50]	<0,001
Häufige unerwünschte Ereignisse gemäß Fachinformation ^g						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	277	n.a.	256	n.a.	1,09 [0,62; 1,90]	0,772
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	277	n.a.	256	n.a.	0,33 [0,06; 1,71]	0,188
Endokrine Erkrankungen	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,57; 2,11]	0,773
Augenerkrankungen	277	n.a.	256	n.a.	0,80 [0,41; 1,55]	0,503
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	277	3,0 [2,2; 4,9]	256	1,3 [1,0; 1,8]	0,67 [0,53; 0,85]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	277	2,8 [2,1; 4,2]	256	2,1 [1,4; 2,8]	0,85 [0,67; 1,08]	0,184
Leber- und Gallenerkrankungen	277	n.a.	256	n.a.	0,77 [0,31; 1,91]	0,577
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	277	n.a.	256	n.a.	1,61 [0,74; 3,48]	0,229
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	277	n.a. [15,9; n.a.]	256	n.a.	0,86 [0,61; 1,21]	0,376
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	277	6,4 [4,2; 9,5]	256	n.a.	1,22 [0,91; 1,64]	0,187
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	277	n.a.	256	n.a.	0,58 [0,29; 1,13]	0,110
Erkrankungen des Nervensystems	277	n.a. [12,4; n.a.]	256	n.a.	0,79 [0,57; 1,10]	0,167
Psychiatrische Erkrankungen	277	n.a.	256	n.a.	0,98 [0,60; 1,61]	0,943
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	277	11,8 [7,5; n.a.]	256	n.a. [3,3; n.a.]	1,18 [0,82; 1,70]	0,366
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	277	3,8 [2,8; 4,8]	256	2,1 [1,6; 2,8]	0,71 [0,55; 0,91]	0,006
Gefäßerkrankungen	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,63; 1,94]	0,731

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
b: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; Häufige unerwünschte Ereignisse
f: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes
g: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente (Pembrolizumab, Ipilimumab)
APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Miligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab. (HR = 0,86; 95 %-KI: [0,72; 1,03]; p = 0,101). Trotz der wesentlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (mediane Behandlungsdauer: 168 Tage vs. 63 Tage) war die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 95,7 % vs. 94,5 % (Tabelle 4-38).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,60; 95 %-KI: [0,43; 0,84]; p = 0,003). Trotz der wesentlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (mediane Behandlungsdauer: 168 Tage vs. 63 Tage) war die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 30,3 % vs. 31,6 % (Tabelle 4-38).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,60; 95 %-KI: [0,42; 0,87]; p = 0,007). Trotz der wesentlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (mediane Behandlungsdauer: 168 Tage vs. 63 Tage) war die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 24,9 % vs. 26,6 % (Tabelle 4-38).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 brechen unter Pembrolizumab trotz der wesentlich längeren medianen Behandlungsdauer (168 Tage vs. 63 Tage) weniger Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab als unter Ipilimumab (11,6 % vs. 12,9 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist zugunsten von Pembrolizumab statistisch signifikant (HR = 0,48; 95 %-KI: [0,27; 0,84]; p = 0,011) (Tabelle 4-38).

Spezifische unerwünschte Ereignisse***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)***

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,52; 95 %-KI: [0,39; 0,70]; p < 0,001). Trotz der wesentlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (mediane Behandlungsdauer: 168 Tage vs. 63 Tage) ist die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 42,2 % vs. 43,4 % (Tabelle 4-38).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5)

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten UE (CTCAE Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,25; 95 %-KI: [0,13; 0,50]; $p < 0,001$). Trotz der wesentlich unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (mediane Behandlungsdauer: 168 Tage vs. 63 Tage) sind weniger Ereignisse unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab zu beobachten: 7,9 % vs. 13,3 % (Tabelle 4-38).

Häufige unerwünschte Ereignisse

In der KEYNOTE 006 Studie zeigt sich in folgenden Systemorganklassen für den Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-38):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(62,1 % vs. 61,7 %; HR = 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,85]; $p = 0,001$)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
(60,6 % vs. 52,7 %; HR = 0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; $p = 0,006$)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die in Tabelle 4-39 aufgelisteten Subgruppenanalysen berichtet.

Tabelle 4-39: Übersicht Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Primäre Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post-hoc
Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Präspezifiziert	Post-hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post-hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post-hoc	Post-hoc
BRAF-V600-Status (mutiert vs. Wildtyp)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Vortherapie mit BRAF- oder MEK- Inhibitoren	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
PD-L1 Expression (positiv vs. negativ)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs nein)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich der Vorbehandlung und BRAF-V600 Status („nicht-vorbehandelt und BRAF-V600 Mutation“ vs. „nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600 Mutation“* vs. „vorbehandelt“*)	Post-hoc	Post-hoc
*G-BA relevante Subpopulationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; PD-L1: ligand for programmed cell death 1		

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab. In den 184 Interaktionstest zeigt sich bei 15 Tests ein Hinweis ($p < 0,2$) und bei 3 Tests ein Beleg ($p < 0,1$) auf eine Interaktion. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests, um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden für die Analysen (Interimsanalyse II) gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um die präspezifizierten Subgruppenanalyse nach BRAF-V600-Status, Vortherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren, PD-L1 Expression, Vorbehandlung mit systemischen Therapien und zusätzlich nach dem G-BA relevanten Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status.

Für alle ergänzend dargestellten Analysen und alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (Interimsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben ^a	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^{cd}	p-Wert für Interaktions- test (χ^2)
Alter							
< 65 Jahre	152	n.a.	166	n.a. [13,9; n.a.]	0,75 [0,52; 1,09]	0,134	0,735 (0,00%)
≥ 65 Jahre	125	n.a.	112	n.a. [9,8; n.a.]	0,68 [0,45; 1,03]	0,072	
Geschlecht							
Männer	174	n.a.	162	n.a. [12,4; n.a.]	0,65 [0,45; 0,94]	0,024	0,525 (0,00%)
Frauen	103	n.a.	116	14,2 [11,6; n.a.]	0,79 [0,51; 1,21]	0,272	
ECOG-Leistungsstatus ^e							
0	189	n.a.	188	n.a. [15,4; n.a.]	0,75 [0,52; 1,07]	0,116	0,460 (0,00%)
1	88	n.a. [12,7; n.a.]	90	7,9 [5,9; n.a.]	0,61 [0,39; 0,94]	0,026	
Geographische Region							
Deutschland	9	n.a. [1,2; n.a.]	8	12,7 [3,4; n.a.]	1,58 [0,11; 23,29]	0,740	0,543 (0,00%)
Rest der Welt	268	n.a.	270	n.a. [13,9; n.a.]	0,68 [0,52; 0,90]	0,007	
BRAF-V600-Status							
Mutiert	97	n.a.	107	n.a. [14,2; n.a.]	0,72 [0,44; 1,17]	0,185	0,835 (0,00%)
Wildtyp	178	n.a.	170	14,2 [10,8; n.a.]	0,67 [0,48; 0,94]	0,021	
Vortherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren							
ja	45	n.a. [10,7; n.a.]	56	14,0 [8,4; n.a.]	0,88 [0,48; 1,61]	0,676	0,467 (0,00%)
nein	232	n.a.	222	n.a. [13,9; n.a.]	0,68 [0,50; 0,93]	0,017	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status							
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	135	n.a.	134	15,4 [9,8; n.a.]	0,65 [0,44; 0,96]	0,032	0,978 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a.	47	n.a. [14,2; n.a.]	0,64 [0,27; 1,53]	0,317	
Vorbehandelt	91	n.a. [12,7; n.a.]	97	14,0 [10,9; n.a.]	0,69 [0,44; 1,09]	0,112	
Vorbehandlung mit systemischen Therapien							
nein	185	n.a.	181	n.a. [13,9; n.a.]	0,68 [0,48; 0,96]	0,031	0,949 (0,00%)
ja	91	n.a. [12,7; n.a.]	97	14,0 [10,9; n.a.]	0,69 [0,44; 1,09]	0,112	
PD-L1 Expression ^f							
positiv	221	n.a.	225	n.a. [12,6; n.a.]	0,58 [0,42; 0,80]	0,001	0,110 (60,94%)
negativ	54	12,7 [9,5; n.a.]	47	14,2 [7,5; n.a.]	1,01 [0,55; 1,83]	0,984	

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015; DBL2: 18.05.2015)
b: Population: Intention-to-treat
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
f: PD-L1 positiv ist definiert als Allred proportion score (APS) von ≥ 2 und PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-I: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-I.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (Interimsanalyse II) lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffektes durch die PD-L1 Expression ableiten. Für Patienten mit PD-L1 Expression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, für Patienten ohne PD-L1 Expression ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-40).

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik – RCT

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik waren in der Studie KEYNOTE 006 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12 und die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status.

Für die ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogenen Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 006			Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen			Ipilimumab 3 mg/kg KG			Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Krankheitssymptomatik	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]	p-Wert ^c	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
	N ^a	N ^b				N ^a	N ^b						
Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	16,8 (26,52)	144	26,3 (32,79)	9,6 (34,17)	138	20,2 (29,12)	138	31,2 (33,27)	11,0 (38,49)	-3,85 [-11,69; 3,99]	0,335	0,924 (0,00%)
≥ 65 Jahre	121	22,7 (28,76)	121	31,8 (32,62)	9,1 (33,51)	100	25,1 (32,44)	100	37,3 (37,50)	12,2 (39,40)	-4,42 [-13,02; 4,17]	0,313	
Geschlecht													
Männer	171	18,0 (26,56)	171	27,8 (32,80)	9,9 (34,37)	134	19,2 (27,20)	134	31,0 (35,30)	11,8 (38,75)	-2,99 [-10,51; 4,54]	0,436	0,788 (0,00%)
Frauen	94	22,2 (29,53)	94	30,6 (32,80)	8,4 (32,93)	104	26,2 (34,20)	104	37,4 (34,82)	11,2 (39,04)	-4,63 [-13,96; 4,69]	0,330	
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	16,6 (24,90)	182	25,2 (31,27)	8,6 (32,79)	159	18,2 (26,87)	159	27,9 (33,34)	9,8 (36,41)	-2,19 [-9,06; 4,67]	0,531	0,454 (0,00%)
1	83	25,9 (32,20)	83	36,8 (34,69)	10,9 (36,10)	79	30,6 (35,71)	79	45,6 (35,95)	15,1 (43,24)	-7,08 [-17,85; 3,69]	0,198	
Geographische Region													
Deutschland	9	27,8 (30,90)	9	33,2 (35,04)	5,5 (36,30)	8	43,8 (40,52)	8	47,9 (44,71)	4,2 (8,91)	0,82 [-27,14; 28,79]	0,954	0,749 (0,00%)
Rest der Welt	256	19,2 (27,57)	256	28,7 (32,74)	9,5 (33,78)	230	21,5 (30,02)	230	33,3 (34,80)	11,8 (39,42)	-3,84 [-9,81; 2,12]	0,206	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	21,7 (29,03)	129	33,1 (33,92)	11,5 (35,60)	112	19,2 (28,34)	112	34,8 (35,44)	15,6 (38,25)	-2,62 [-10,95; 5,71]	0,537	0,850 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	15,1 (25,64)	48	19,6 (29,14)	4,6 (24,39)	45	27,6 (32,61)	45	32,2 (34,26)	4,7 (39,34)	-7,11 [-20,12; 5,90]	0,284	
Vorbehandelt	85	18,9 (26,81)	85	27,4 (32,09)	8,6 (35,97)	81	23,6 (32,27)	81	33,3 (35,62)	9,7 (39,02)	-3,99 [-14,39; 6,41]	0,452	
Erschöpfung (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	31,6 (26,92)	144	39,5 (30,75)	7,9 (27,71)	138	31,2 (28,51)	138	44,8 (31,00)	13,6 (32,98)	-5,41 [-12,34; 1,52]	0,126	0,713 (0,00%)
≥ 65 Jahre	121	30,4 (26,68)	121	38,7 (30,87)	8,3 (32,17)	100	35,9 (29,30)	100	49,2 (32,88)	13,4 (28,14)	-7,33 [-14,88; 0,22]	0,057	
Geschlecht													
Männer	171	29,6 (25,71)	171	36,6 (30,01)	7,0 (29,34)	134	28,4 (27,05)	134	43,6 (32,99)	15,2 (30,54)	-7,86 [-14,53; -1,20]	0,021	0,391 (0,00%)
Frauen	94	33,8 (28,55)	94	43,8 (31,70)	10,0 (30,61)	104	39,3 (30,09)	104	50,6 (29,92)	11,3 (31,54)	-3,30 [-11,34; 4,75]	0,422	
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	26,2 (25,46)	182	35,6 (29,85)	9,5 (29,94)	159	27,3 (27,01)	159	40,9 (31,08)	13,6 (30,60)	-4,74 [-10,94; 1,46]	0,134	0,386 (0,00%)
1	83	41,9 (26,55)	83	46,9 (31,45)	5,1 (29,35)	79	45,0 (29,05)	79	58,2 (30,25)	13,2 (31,92)	-9,63 [-18,80; -0,46]	0,040	
Geographische Region													
Deutschland	9	30,3 (33,66)	9	40,3 (33,71)	10,0 (42,68)	8	44,1 (41,69)	8	53,5 (40,47)	9,4 (15,71)	2,62 [-23,67; 28,91]	0,845	0,511 (0,00%)
Rest der Welt	256	31,1 (26,58)	256	39,1 (30,71)	8,0 (29,33)	230	32,8 (28,38)	230	46,4 (31,56)	13,6 (31,39)	-6,36 [-11,61; -1,11]	0,018	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	30,6 (26,35)	129	40,5 (30,39)	10,0 (31,86)	112	27,2 (26,73)	112	45,4 (33,24)	18,2 (31,34)	-6,40 [-13,89; 1,09]	0,094	0,392 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	28,5 (29,28)	48	31,8 (33,11)	3,3 (25,52)	45	34,9 (27,67)	45	47,5 (28,94)	12,6 (34,71)	-12,12 [-24,04; -0,20]	0,046	
Vorbehandelt	85	32,9 (26,33)	85	41,5 (30,00)	8,7 (28,70)	81	40,4 (30,87)	81	48,0 (31,58)	7,6 (27,38)	-1,91 [-10,62; 6,80]	0,668	
Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	31,4 (30,26)	144	34,1 (33,67)	2,7 (36,12)	138	32,4 (32,62)	138	41,7 (34,53)	9,3 (37,75)	-6,98 [-14,93; 0,97]	0,085	0,494 (0,00%)
≥ 65 Jahre	121	28,8 (29,39)	121	30,5 (32,14)	1,7 (36,56)	100	30,2 (32,95)	100	42,6 (35,20)	12,3 (37,30)	-11,05 [-19,57; -2,53]	0,011	
Geschlecht													
Männer	171	28,1 (29,26)	171	29,8 (32,50)	1,7 (35,92)	134	25,0 (30,42)	134	38,4 (34,93)	13,4 (37,03)	-9,84 [-17,42; -2,25]	0,011	0,609 (0,00%)
Frauen	94	34,0 (30,67)	94	37,3 (33,43)	3,4 (37,03)	104	39,9 (33,75)	104	46,9 (34,07)	6,9 (38,01)	-6,71 [-15,95; 2,53]	0,154	
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	26,5 (28,30)	182	30,8 (31,92)	4,3 (35,95)	159	27,0 (30,50)	159	37,6 (34,75)	10,6 (35,51)	-6,67 [-13,66; 0,32]	0,062	0,255 (22,86%)
1	83	38,3 (31,65)	83	36,2 (35,07)	-2,1 (36,74)	79	40,7 (35,19)	79	51,1 (33,13)	10,5 (41,50)	-14,04 [-24,64; -3,44]	0,009	
Geographische Region													
Deutschland	9	31,5 (37,45)	9	35,8 (38,68)	4,3 (40,47)	8	38,5 (42,48)	8	43,8 (47,72)	5,2 (17,78)	2,10 [-32,01; 36,21]	0,904	0,519 (0,00%)
Rest der Welt	256	30,1 (29,63)	256	32,3 (32,83)	2,2 (36,18)	230	31,3 (32,40)	230	42,0 (34,35)	10,8 (38,03)	-9,28 [-15,24; -3,32]	0,002	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	31,1 (30,12)	129	33,5 (33,37)	2,5 (37,23)	112	27,8 (33,17)	112	40,6 (34,43)	12,8 (37,94)	-8,33 [-16,71; 0,05]	0,051	0,955 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	31,6 (29,45)	48	28,6 (32,14)	-3,0 (36,31)	45	33,2 (33,28)	45	39,8 (35,14)	6,6 (42,11)	-10,54 [-24,63; 3,56]	0,143	
Vorbehandelt	85	28,6 (30,04)	85	33,9 (33,07)	5,4 (34,87)	81	35,7 (31,55)	81	45,4 (35,11)	9,7 (34,32)	-7,96 [-17,99; 2,07]	0,120	
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt													
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen													
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab													
d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich													
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.													

(Fortsetzung)

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE-006					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Krankheitssymptomatik	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)						
	N ^a	N ^b				N ^a	N ^b				p-Wert ^c								
Schmerzen (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])																			
Alter																			
< 65 Jahre	144	29,2 (29,87)	144	36,3 (32,46)	7,1 (31,64)	138	28,9 (32,44)	138	39,2 (33,90)	10,3 (36,14)	-3,03 [-10,65; 4,60]	0,436	0,483 (0,00%)						
≥ 65 Jahre	121	24,9 (28,92)	121	31,1 (32,29)	6,2 (34,97)	100	27,9 (29,70)	100	39,6 (34,49)	11,8 (34,73)	-7,12 [-15,66; 1,42]	0,102							
Geschlecht																			
Männer	171	26,8 (29,75)	171	30,6 (31,84)	3,9 (34,03)	134	25,7 (30,40)	134	36,3 (35,41)	10,5 (34,41)	-6,34 [-13,73; 1,05]	0,093	0,357 (0,00%)						
Frauen	94	28,0 (29,08)	94	39,9 (32,81)	11,8 (30,97)	104	32,0 (32,14)	104	43,4 (32,01)	11,4 (36,98)	-0,86 [-9,88; 8,17]	0,852							
ECOG-Leistungsstatus ^d																			
0	182	23,0 (27,51)	182	30,4 (32,13)	7,4 (32,92)	159	22,2 (29,20)	159	33,9 (32,63)	11,7 (35,09)	-3,82 [-10,75; 3,11]	0,280	0,653 (0,00%)						
1	83	36,6 (31,55)	83	41,7 (31,89)	5,1 (33,76)	79	41,1 (31,62)	79	50,4 (34,46)	9,3 (36,44)	-6,61 [-16,64; 3,42]	0,196							
Geographische Region																			
Deutschland	9	31,5 (38,37)	9	39,3 (35,31)	7,8 (43,23)	8	32,3 (39,45)	8	41,7 (33,03)	9,4 (38,94)	10,36 [-26,84; 47,56]	0,585	0,427 (0,00%)						
Rest der Welt	256	27,1 (29,19)	256	33,7 (32,37)	6,7 (32,83)	230	28,3 (31,03)	230	39,3 (34,19)	11,0 (35,46)	-4,89 [-10,65; 0,86]	0,095							
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status																			
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	26,2 (29,15)	129	34,9 (31,98)	8,7 (34,40)	112	23,3 (28,94)	112	40,0 (34,99)	16,7 (36,42)	-6,15 [-14,38; 2,09]	0,144	0,557 (0,00%)						
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	27,2 (32,08)	48	27,4 (31,96)	0,2 (28,08)	45	28,4 (27,44)	45	36,1 (32,80)	7,8 (35,44)	-7,79 [-20,72; 5,15]	0,238							
Vorbehandelt	85	28,6 (28,85)	85	36,3 (33,40)	7,7 (34,07)	81	35,7 (35,06)	81	40,3 (33,78)	4,6 (33,23)	-0,07 [-9,99; 9,85]	0,989							
Appetitverlust (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])																			
Alter																			
< 65 Jahre	144	19,9 (29,68)	144	26,4 (33,96)	6,5 (34,24)	138	21,7 (31,51)	138	31,4 (35,90)	9,7 (37,90)	-4,28 [-12,15; 3,60]	0,287	0,378 (0,00%)						
≥ 65 Jahre	121	19,6 (29,51)	121	28,1 (35,95)	8,5 (35,52)	100	25,3 (33,63)	100	40,6 (34,99)	15,3 (34,17)	-9,54 [-18,18; -0,89]	0,031							
Geschlecht																			
Männer	171	17,3 (28,45)	171	24,0 (33,34)	6,7 (33,25)	134	18,6 (28,94)	134	33,3 (36,20)	14,6 (38,09)	-9,12 [-16,60; -1,65]	0,017	0,241 (27,35%)						
Frauen	94	24,2 (31,10)	94	33,0 (36,86)	8,8 (37,55)	104	29,1 (35,65)	104	37,8 (35,13)	8,7 (34,00)	-1,89 [-11,39; 7,61]	0,696							
ECOG-Leistungsstatus ^d																			
0	182	16,2 (27,30)	182	22,8 (32,60)	6,6 (33,90)	159	16,6 (28,67)	159	29,3 (33,99)	12,7 (34,83)	-6,35 [-13,28; 0,59]	0,073	0,977 (0,00%)						
1	83	27,6 (32,79)	83	36,8 (37,72)	9,2 (36,77)	79	36,4 (35,47)	79	47,2 (36,39)	10,7 (39,58)	-6,15 [-17,08; 4,77]	0,270							
Geographische Region																			
Deutschland	9	24,1 (32,13)	9	35,8 (38,64)	11,7 (43,29)	8	17,7 (32,87)	8	39,6 (39,53)	21,9 (25,95)	-0,89 [-33,05; 31,26]	0,957	0,737 (0,00%)						
Rest der Welt	256	19,6 (29,51)	256	26,9 (34,72)	7,3 (34,53)	230	23,4 (32,44)	230	35,1 (35,69)	11,7 (36,72)	-6,50 [-12,51; -0,50]	0,034							
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status																			
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	20,2 (29,26)	129	29,9 (36,09)	9,7 (37,02)	112	19,7 (30,51)	112	34,0 (35,17)	14,3 (34,75)	-4,40 [-12,82; 4,03]	0,307	0,635 (0,00%)						
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	17,8 (30,9)	48	21,5 (33,74)	3,7 (32,60)	45	25,6 (32,25)	45	37,3 (35,05)	11,6 (39,03)	-12,23 [-26,10; 1,65]	0,084							
Vorbehandelt	85	20,8 (29,86)	85	27,1 (33,67)	6,3 (32,94)	81	26,7 (34,81)	81	35,8 (37,20)	9,04 (37,34)	-5,76 [-15,85; 4,34]	0,263							
Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])																			
Alter																			
< 65 Jahre	144	11,7 (23,87)	144	22,7 (32,20)	11,0 (31,57)	138	13,0 (23,41)	138	32,7 (35,12)	19,7 (41,59)	-9,76 [-17,89; -1,62]	0,019	0,836 (0,00%)						
≥ 65 Jahre	121	12,3 (25,12)	121	21,6 (32,55)	9,2 (38,08)	100	14,3 (26,17)	100	33,2 (35,28)	18,8 (37,92)	-11,05 [-20,11; -1,98]	0,017							
Geschlecht																			
Männer	171	11,7 (23,87)	171	20,1 (31,16)	8,5 (33,48)	134	11,9 (23,77)	134	31,7 (35,79)	19,9 (40,03)	-11,5 [-19,15; -3,85]	0,003	0,530 (0,00%)						
Frauen	94	12,6 (25,46)	94	25,9 (34,15)	13,3 (36,63)	104	15,7 (25,50)	104	34,4 (34,35)	18,6 (40,16)	-7,46 [-17,47; 2,56]	0,145							
ECOG-Leistungsstatus ^d																			
0	182	11,7 (24,59)	182	20,2 (31,01)	8,6 (34,05)	159	13,1 (23,90)	159	31,5 (34,49)	18,4 (38,27)	-10,97 [-18,08; 3,85]	0,003	0,732 (0,00%)						
1	83	12,7 (24,12)	83	26,4 (34,78)	13,7 (35,85)	79	14,4 (25,99)	79	35,6 (36,40)	21,2 (43,49)	-8,63 [-19,97; 2,71]	0,136							
Geographische Region																			
Deutschland	9	16,7 (33,07)	9	41,2 (36,92)	24,5 (36,57)	8	13,5 (27,44)	8	27,1 (32,96)	13,5 (44,31)	12,36 [-20,58; 45,30]	0,462	0,169 (47,09%)						
Rest der Welt	256	11,8 (24,11)	256	21,5 (32,00)	9,7 (34,53)	230	13,6 (24,52)	230	33,1 (35,25)	19,5 (39,95)	-11,14 [-17,32; 4,97]	<0,001							
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status																			
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	12,5 (24,60)	129	26,4 (33,70)	14,0 (36,13)	112	10,8 (22,04)	112	33,3 (35,84)	22,5 (39,88)	-7,24 [-16,23; 1,74]	0,114	0,667 (0,00%)						
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	12,2 (22,20)	48	17,9 (31,55)	5,6 (32,38)	45	19,6 (28,31)	45	33,6 (35,78)	14,0 (40,79)	-13,19 [-27,28; 0,91]	0,067							
Vorbehandelt	85	11,4 (25,87)	85	18,6 (30,30)	7,2 (33,61)	81	14,0 (25,33)	81	31,9 (34,10)	17,9 (39,83)	-12,64 [-22,74; 2,54]	0,014							
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt																			
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen																			
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab																			
d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich																			
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.																			

(Fortsetzung)

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE-006					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen			Ipilimumab 3 mg/kg KG			Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Krankheitssymptomatik	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]	p-Wert ^c	p-Wert für Interaktions- test (I ²)		
		N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)			N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)						
Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	13,2 (24,69)	144	20,7 (30,93)	138	15,0 (25,62)	138	25,6 (34,13)	-4,25 [-11,90; 3,41]	0,277	0,267 (18,88%)		
≥ 65 Jahre	121	10,7 (24,65)	121	18,9 (31,06)	100	14,7 (26,41)	100	31,0 (35,79)	-10,83 [-19,57; -2,09]	0,015			
Geschlecht													
Männer	171	10,3 (22,66)	171	17,4 (29,38)	134	11,3 (22,88)	134	26,9 (35,97)	-9,24 [-16,63; -1,86]	0,014	0,296 (8,55%)		
Frauen	94	15,3 (27,77)	94	24,4 (33,29)	104	19,4 (28,82)	104	29,2 (33,49)	-2,84 [-12,30; 6,61]	0,556			
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	10,7 (23,98)	182	17,5 (29,44)	159	11,3 (24,27)	159	22,9 (32,65)	-5,23 [-11,97; 1,50]	0,128	0,513 (0,00%)		
1	83	15,0 (25,99)	83	25,1 (33,62)	79	21,9 (27,74)	19	38,0 (37,14)	-9,52 [-20,48; 1,43]	0,088			
Geographische Region													
Deutschland	9	18,5 (32,48)	9	33,3 (37,74)	8	17,7 (26,14)	8	31,3 (31,10)	5,74 [-26,45; 37,93]	0,727	0,436 (0,00%)		
Rest der Welt	256	11,8 (24,39)	256	19,4 (30,66)	230	14,8 (25,95)	230	27,8 (35,05)	-7,27 [-13,19; -1,36]	0,016			
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	11,9 (23,86)	129	23,3 (33,33)	112	11,7 (24,32)	112	25,6 (35,01)	-2,39 [-10,84; 6,06]	0,580	0,300 (17,06%)		
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	12,5 (26,42)	48	17,4 (31,07)	50	17,2 (27,43)	45	29,2 (34,07)	-10,09 [-23,85; 3,66]	0,150			
Vorbehandelt	85	12,4 (25,48)	85	16,5 (26,91)	81	17,9 (26,96)	81	30,4 (35,28)	-12,13 [-21,82; -2,44]	0,014			
Verstopfung (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	16,4 (27,76)	144	24,1 (33,11)	138	17,8 (29,54)	138	26,7 (34,72)	-2,05 [-10,04; 5,94]	0,615	0,242 (27,06%)		
≥ 65 Jahre	121	18,0 (29,33)	121	24,3 (33,36)	100	22,2 (31,52)	100	35,0 (36,46)	-9,31 [-18,48; -0,14]	0,047			
Geschlecht													
Männer	171	16,2 (28,24)	171	22,5 (32,60)	134	15,9 (26,21)	134	29,1 (36,27)	-6,99 [-14,74; 0,76]	0,077	0,400 (0,00%)		
Frauen	94	18,8 (28,88)	94	27,2 (34,14)	104	24,5 (24,60)	104	31,6 (34,89)	-1,62 [-11,43; 8,20]	0,747			
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	14,6 (26,31)	182	21,7 (32,62)	159	16,8 (28,48)	159	25,5 (34,06)	-3,14 [-10,29; 4,00]	0,388	0,371 (0,00%)		
1	83	22,7 (32,12)	83	29,5 (33,89)	79	25,4 (33,39)	79	39,7 (36,98)	-9,16 [-20,24; 1,92]	0,105			
Geographische Region													
Deutschland	9	16,7 (33,07)	9	30,8 (36,99)	8	26,0 (36,03)	8	35,4 (37,99)	-6,32 [-42,04; 29,39]	0,729	0,958 (0,00%)		
Rest der Welt	256	17,2 (28,34)	256	23,9 (33,07)	230	19,4 (30,25)	230	30,0 (35,62)	-5,36 [-11,47; 0,76]	0,086			
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	18,2 (28,91)	129	27,6 (35,41)	112	17,8 (29,63)	112	27,4 (34,52)	0,02 [-8,74; 8,78]	0,997	0,286 (20,19%)		
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	13,6 (21,50)	48	17,2 (28,73)	3,6 (30,66)	45	20,0 (28,11)	45	29,3 (35,58)	9,3 (42,24)	-9,79 [-23,87; 4,30]	0,173	
Vorbehandelt	85	17,3 (31,43)	85	22,9 (31,88)	5,6 (33,99)	81	21,9 (32,79)	81	34,5 (37,12)	12,6 (41,63)	-9,72 [-20,06; 0,62]	0,065	
Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	144	29,9 (35,40)	144	33,4 (36,28)	3,6 (29,86)	138	26,0 (31,85)	138	37,4 (34,80)	11,4 (35,30)	-6,12 [-13,47; 1,23]	0,103	0,609 (0,00%)
≥ 65 Jahre	121	13,5 (25,36)	121	22,9 (33,16)	9,4 (37,64)	100	20,4 (33,34)	100	34,8 (36,95)	14,4 (38,48)	-9,15 [-18,13; -0,173]	0,046	
Geschlecht													
Männer	171	19,7 (30,19)	171	25,8 (33,96)	6,2 (33,00)	134	18,6 (28,64)	134	32,9 (35,78)	14,3 (35,07)	-7,62 [-14,96; -0,27]	0,042	0,678 (0,00%)
Frauen	94	27,3 (35,24)	94	33,7 (37,02)	6,4 (35,11)	104	30,1 (36,08)	104	40,7 (35,20)	10,6 (38,60)	-5,08 [-14,49; 4,33]	0,290	
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	21,3 (30,90)	182	27,0 (34,18)	5,7 (34,09)	159	20,8 (30,80)	159	31,5 (34,30)	10,7 (34,71)	-4,78 [-11,63; 2,07]	0,172	0,300 (7,04%)
1	83	24,7 (35,02)	83	32,1 (37,37)	7,4 (32,98)	79	29,4 (35,26)	79	46,0 (36,60)	16,6 (40,14)	-11,38 [-21,80; -0,96]	0,032	
Geographische Region													
Deutschland	9	24,1 (36,19)	9	34,1 (38,16)	10,0 (46,57)	8	39,6 (39,53)	8	47,9 (44,71)	8,33 (16,06)	-1,81 [-33,03; 29,41]	0,909	0,743 (0,00%)
Rest der Welt	256	22,3 (32,15)	256	28,4 (35,17)	6,1 (32,27)	230	23,1 (32,22)	230	35,9 (35,37)	12,8 (37,15)	-7,12 [-12,97; -1,27]	0,017	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	20,9 (31,74)	129	29,7 (36,36)	8,7 (33,34)	112	19,6 (29,97)	112	35,0 (35,15)	15,42 (38,22)	-6,11 [-14,59; 2,37]	0,158	0,834 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	28,2 (33,26)	48	32,3 (34,44)	4,1 (28,18)	45	24,2 (34,82)	45	35,3 (34,95)	11,1 (39,10)	-4,58 [-17,86; 8,71]	0,500	
Vorbehandelt	85	21,9 (32,74)	85	25,7 (34,23)	3,8 (34,43)	81	28,9 (34,22)	81	38,6 (37,04)	9,8 (32,89)	-9,19 [-18,98; 0,59]	0,066	
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt													
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen													
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab													
d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich													
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Ra), cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.													

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lässt sich für die Symptomskala Diarrhö ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ableiten. In der Gruppe “Rest der Welt“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in Deutschland ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab zu beobachten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-41).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)	
N ^b				N ^b		Hazard Ratio ^c [95% -KI] p-Wert ^{cd}	
Dyspnoe							
Alter							
< 65 Jahre	144	86,0 [85,0; n.a.]	138	85,0 [84,0; n.a.]	0,79 [0,55; 1,13]	0,201	0,707
≥ 65 Jahre	121	86,0 [84,0; n.a.]	100	86,0 [61,0; n.a.]	0,88 [0,59; 1,30]	0,508	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	171	86,0 [85,0; n.a.]	134	85,0 [84,0; n.a.]	0,82 [0,58; 1,16]	0,255	0,906
Frauen	94	87,0 [85,0; n.a.]	104	85,0 [57,0; na..]	0,79 [0,51; 1,22]	0,292	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^e							
0	182	87,0 [85,0; n.a.]	159	86,0 [84,0; n.a.]	0,96 [0,70; 1,34]	0,826	0,125
1	83	86,0 [84,0; n.a.]	79	76,0 [42,0; n.a.]	0,62 [0,40; 0,98]	0,040	(57,62%)
Geographische Region							
Deutschland	9	85,0 [22,0; n.a.]	8	n.a. [42,0; n.a.]	n.a. [0,00; n.a.]	0,997	0,997
Rest der Welt	256	86,0 [85,0; n.a.]	230	85,0 [84,0; 96,0]	0,80 [0,61; 1,04]	0,099	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status							
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	86,0 [84,0; n.a.]	112	84,0 [45,0; 86,0]	0,76 [0,53; 1,09]	0,133	0,820
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [84,0; n.a.]	45	90,0 [64,0; n.a.]	0,90 [0,47; 1,74]	0,757	(0,00%)
Vorbehandelt	85	87,0 [85,0; n.a.]	81	n.a. [68,0; n.a.]	0,90 [0,55; 1,46]	0,660	
Erschöpfung							
Alter							
< 65 Jahre	144	43,0 [43,0; 85,0]	138	42,0 [22,0; 44,0]	0,82 [0,62; 1,10]	0,196	0,874
≥ 65 Jahre	121	43,0 [24,0; 85,0]	100	42,0 [23,0; 48,0]	0,80 [0,57; 1,11]	0,180	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	171	43,0 [41,0; 85,0]	134	42,0 [24,0; 61,0]	0,82 [0,62; 1,09]	0,178	0,534
Frauen	94	43,0 [42,0; 84,0]	104	29,0 [22,0; 43,0]	0,71 [0,50; 1,01]	0,057	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^e							
0	182	43,0 [42,0; 44,0]	159	42,0 [23,0; 44,0]	0,86 [0,66; 1,11]	0,237	0,340
1	83	84,0 [42,0; 86,0]	79	42,0 [23,0; 48,0]	0,68 [0,45; 1,01]	0,057	(0,00%)
Geographische Region							
Deutschland	9	n.a. [21,0; n.a.]	8	33,0 [21,0; na.]	1,91 [0,36; 10,05]	0,446	0,303
Rest der Welt	256	43,0 [43,0; 84,0]	230	42,0 [24,0; 43,0]	0,79 [0,63; 0,99]	0,037	(5,94%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status							
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	43,0 [42,0; 84,0]	112	24,0 [22,0; 42,0]	0,66 [0,49; 0,91]	0,010	0,183
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	43,0 [23,0; 86,0]	45	42,0 [22,0; 84,0]	0,84 [0,50; 1,42]	0,522	(41,08%)
Vorbehandelt	85	43,0 [29,0; 85,0]	81	44,0 [42,0; 85,0]	1,05 [0,72; 1,55]	0,787	

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)

b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)

d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Schlafllosigkeit						
Alter						
< 65 Jahre	144	86,0 [85,0; 113,0]	138	85,0 [63,0; 86,0]	0,82 [0,58; 1,15]	0,252
≥ 65 Jahre	121	88,0 [84,0; n.a.]	100	84,0 [42,0; n.a.]	0,76 [0,51; 1,13]	0,169
Geschlecht						
Männer	171	88,0 [86,0; n.a.]	134	85,0 [43,0; n.a.]	0,70 [0,50; 0,99]	0,040
Frauen	94	85,0 [43,0; 113,0]	104	85,0 [44,0; 86,0]	0,88 [0,59; 1,31]	0,527
ECOG-Leistungsstatus ^e						
0	182	88,0 [85,0; 113,0]	159	85,0 [83,0; 86,0]	0,86 [0,63; 1,17]	0,342
1	83	87,0 [85,0; n.a.]	79	57,0 [40,0; 103,0]	0,65 [0,41; 1,04]	0,071
Geographische Region						
Deutschland	9	n.a. [21,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	n.a. [0,00; na..]	0,997
Rest der Welt	256	87,0 [85,0; 113,0]	230	84,0 [48,0; 86,0]	0,78 [0,60; 1,01]	0,061
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	87,0 [85,0; n.a.]	112	85,0 [43,0; n.a.]	0,77 [0,54; 1,11]	0,164
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	86,0 [43,0; n.a.]	45	n.a. [41,0; n.a.]	0,82 [0,45; 1,53]	0,542
Vorbehandelt	85	88,0 [81,0; n.a.]	81	85,0 [44,0; 87,0]	0,82 [0,52; 1,30]	0,396
Schmerzen						
Alter						
< 65 Jahre	144	85,0 [45,0; 87,0]	138	83,0 [43,0; 85,0]	0,85 [0,62; 0,17]	0,322
≥ 65 Jahre	121	84,0 [42,0; 95,0]	100	83,0 [43,0; 86,0]	0,88 [0,62; 1,27]	0,502
Geschlecht						
Männer	171	86,0 [84,0; 95,0]	134	84,0 [43,0; 86,0]	0,81 [0,60; 1,11]	0,199
Frauen	94	56,0 [43,0; 85,0]	104	69,0 [43,0; 85,0]	0,92 [0,63; 1,34]	0,647
ECOG-Leistungsstatus ^e						
0	182	85,0 [43,0; 87,0]	159	84,0 [44,0; 85,0]	0,92 [0,69; 1,23]	0,580
1	83	85,0 [43,0; 99,0]	79	44,0 [42,0; 85,0]	0,76 [0,50; 1,15]	0,191
Geographische Region						
Deutschland	9	26,0 [21,0; n.a.]	8	85,0 [22,0; n.a.]	3,74 [0,41; 33,76]	0,240
Rest der Welt	256	85,0 [83,0; 87,0]	230	83,0 [43,0; 85,0]	0,85 [0,67; 1,08]	0,192
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	83,0 [42,0; 86,0]	112	83,0 [43,0; 85,0]	0,95 [0,68; 0,32]	0,746
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	87,0 [43,0; n.a.]	45	43,0 [23,0; 85,0]	0,53 [0,30; 0,94]	0,031
Vorbehandelt	85	85,0 [47,0; 88,0]	81	85,0 [44,0; n.a.]	1,00 [0,64; 1,55]	0,984
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)						
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip						
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)						
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik						
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich						
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.						

(Fortsetzung)

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)
		N ^b		N ^b		p-Wert ^{cd}		
Appetitverlust								
Alter								
< 65 Jahre	144	86,0 [85,0; 119]	138	107,0 [84,0; n.a.]	0,96 [0,67; 1,38]	0,827	0,308 (3,84%)	
≥ 65 Jahre	121	87,0 [85,0; n.a.]	100	85,0 [84,0; 87,0]	0,73 [0,49; 1,08]	0,115		
Geschlecht								
Männer	171	87,0 [86,0; 119]	134	84,0 [44,0; 90,0]	0,64 [0,45; 0,90]	0,011	0,040 (76,20%)	
Frauen	94	86,0 [64,0; n.a.]	104	86,0 [85,0; n.a.]	1,14 [0,74; 1,75]	0,555		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	86,0 [85,0; 119,0]	159	85,0 [84,0; n.a.]	0,93 [0,68; 1,27]	0,642	0,318 (0,00%)	
1	83	86,0 [85,0; n.a.]	79	87,0 [43,0; n.a.]	0,69 [0,43; 1,12]	0,136		
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [21,0; n.a.]	8	86,0 [22,0; n.a.]	2,62 [0,26; 25,92]	0,411	0,335 (0,00%)	
Rest der Welt	256	86,0 [86,0; 95,0]	230	85,0 [84,0; 90,0]	0,84 [0,64; 1,10]	0,202		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	86,0 [84,0; 95,0]	112	85,0 [69,0; 107,0]	0,82 [0,57; 1,19]	0,292	0,632 (0,00%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	86,0 [84,0; n.a.]	45	90,0 [42,0; n.a.]	0,70 [0,37; 1,31]	0,258		
Vorbehandelt	85	88,0 [85,0; n.a.]	81	87,0 [85,0; n.a.]	1,02 [0,62; 1,68]	0,946		
Diarrhö								
Alter								
< 65 Jahre	144	n.a. [86,0; n.a.]	138	84,0 [49,0; 87,0]	0,62 [0,43; 0,88]	0,008	0,600 (0,00%)	
≥ 65 Jahre	121	88,0 [85,0; n.a.]	100	85,0 [84,0; n.a.]	0,71 [0,48; 1,07]	0,100		
Geschlecht								
Männer	171	95,0 [86,0; n.a.]	134	84,0 [44,0; 87,0]	0,53 [0,37; 0,76]	<0,001	0,092 (64,80%)	
Frauen	94	86,0 [85,0; n.a.]	104	85,0 [84,0; 90,0]	0,85 [0,56; 1,31]	0,472		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	88,0 [86,0; n.a.]	159	85,0 [84,0; 88,0]	0,64 [0,46; 0,89]	0,009	0,841 (0,00%)	
1	83	86,0 [85,0; n.a.]	79	84,0 [43,0; n.a.]	0,68 [0,43; 1,07]	0,093		
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [26,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	0,76 [0,11; 5,47]	0,782	0,889 (0,00%)	
Rest der Welt	256	88,0 [86,0; n.a.]	230	85,0 [84,0; 86,0]	0,66 [0,50; 0,86]	0,002		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	86,0 [85,0; n.a.]	112	84,0 [83,0; 87,0]	0,71 [0,49; 1,03]	0,072	0,684 (0,00%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [85,0; n.a.]	45	84,0 [42,0; n.a.]	0,51 [0,26; 0,99]	0,046		
Vorbehandelt	85	n.a. [85,0; n.a.]	81	85,0 [68,0; n.a.]	0,69 [0,42; 1,13]	0,141		
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)								
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip								
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)								
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik								
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich								
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmiert cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.								

(Fortsetzung)

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Übelkeit und Erbrechen						
Alter						
< 65 Jahre	144	87,0 [85,0; 119,0]	138	83,0 [43,0; 88,0]	0,70 [0,49; 0,99]	0,044
≥ 65 Jahre	121	88,0 [86,0; n.a.]	100	84,0 [42,0; 93,0]	0,63 [0,42; 0,94]	0,024
Geschlecht						
Männer	171	94,0 [86,0; 119,0]	134	84,0 [43,0; 93,0]	0,55 [0,39; 0,78]	0,001
Frauen	94	86,0 [84,0; n.a.]	104	71,0 [43,0; 90,0]	0,77 [0,51; 1,17]	0,219
ECOG-Leistungsstatus ^e						
0	182	88,0 [86,0; 119,0]	159	86,0 [84,0; 93,0]	0,76 [0,55; 1,06]	0,102
1	83	86,0 [84,0; n.a.]	79	42,0 [24,0; 57,0]	0,51 [0,33; 0,79]	0,003
Geographische Region						
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	88,0 [22,0; n.a.]	1,68 [0,15; 18,98]	0,675
Rest der Welt	256	88,0 [86,0; 99,0]	230	84,0 [44,0; 86,0]	0,65 [0,50; 0,85]	0,002
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	87,0 [85,0; 95,0]	112	69,0 [42,0; 93,0]	0,67 [0,46; 0,97]	0,034
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [84,0; n.a.]	45	84,0 [42,0; n.a.]	0,60 [0,33; 1,09]	0,094
Vorbehandelt	85	n.a. [85,0; n.a.]	81	85,0 [44,0; n.a.]	0,74 [0,45; 1,19]	0,211
Verstopfung						
Alter						
< 65 Jahre	144	87,0 [85,0; 113,0]	138	85,0 [84,0; n.a.]	0,91 [0,64; 1,31]	0,629
≥ 65 Jahre	121	87,0 [84,0; n.a.]	100	86,0 [84,0; n.a.]	0,80 [0,53; 1,20]	0,282
Geschlecht						
Männer	171	88,0 [86,0; n.a.]	134	85,0 [84,0; n.a.]	0,72 [0,51; 1,03]	0,070
Frauen	94	85,0 [84,0; n.a.]	104	90,0 [84,0; n.a.]	1,15 [0,74; 1,77]	0,538
ECOG-Leistungsstatus ^e						
0	182	88,0 [86,0; 113,0]	159	90,0 [85,0; n.a.]	0,93 [0,66; 1,29]	0,655
1	83	86,0 [84,0; n.a.]	79	84,0 [64,0; n.a.]	0,81 [0,52; 1,27]	0,362
Geographische Region						
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	0,60 [0,09; 4,15]	0,607
Rest der Welt	256	87,0 [86,0; 113]	230	86,0 [84,0; n.a.]	0,87 [0,67; 1,15]	0,334
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	87,0 [85,0; 107,0]	112	86,0 [84,0; n.a.]	0,84 [0,57; 1,23]	0,367
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [84,0; n.a.]	45	84,0 [42,0; n.a.]	0,71 [0,39; 1,32]	0,284
Vorbehandelt	85	88,0 [84,0; n.a.]	81	86,0 [84,0; n.a.]	1,06 [0,66; 1,69]	0,816

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^a		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)
		N ^b		N ^b		p-Wert ^{cd}		
Finanzielle Schwierigkeiten								
Alter								
< 65 Jahre	144	94,0 [87,0; 113,0]	138	107,0 [84,0; 107,0]	0,73 [0,50; 1,06]	0,100	0,680	
≥ 65 Jahre	121	87,0 [86,0; n.a.]	100	90,0 [84,0; n.a.]	0,82 [0,53; 1,26]	0,360	(0,00%)	
Geschlecht								
Männer	171	88,0 [86,0; 119,0]	134	86,0 [84,0; n.a.]	0,68 [0,47; 0,97]	0,033	0,337	
Frauen	94	107,0 [85,0; n.a.]	104	103,0 [85,0; n.a.]	0,90 [0,57; 1,44]	0,668	(0,00%)	
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	94,0 [86,0; 113,0]	159	107 [87,0; n.a.]	0,92 [0,65; 1,30]	0,636	0,079	
1	83	95,0 [85,0; n.a.]	79	84,0 [44,0; 103,0]	0,54 [0,33; 0,87]	0,012	(67,56%)	
Geographische Region								
Deutschland	9	84,0 [22,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	1,62 [0,15; 17,32]	0,690	0,521	
Rest der Welt	256	94,0 [86,0; 113,0]	230	90,0 [84,0; 107,0]	0,74 [0,56; 0,99]	0,041	(0,00%)	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	88,0 [86,0; n.a.]	112	87,0 [84,0; 107,0]	0,78 [0,53; 1,16]	0,222	0,945	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [84,0; n.a.]	45	86,0 [42,0; n.a.]	0,72 [0,38; 1,34]	0,294	(0,00%)	
Vorbehandelt	85	n.a. [86,0; n.a.]	81	103,0 [84,0; n.a.]	0,82 [0,48; 1,42]	0,483		
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell) unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme								
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip								
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)								
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik								
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich								
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.								

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Symptomskalen Verstopfung, Diarrhö), den ECOG-Leistungsstatus (Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe), die Region (Symptomskala Schmerz) und das G-BA relevante Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status (Symptomskalen Erschöpfung, Schmerz) feststellen. Außerdem ergibt sich für die Symptomskala Appetitverlust ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Tabelle 4-42).

In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich für die Symptomskalen Appetitverlust und Diarrhö in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Für die Symptomskala Verstopfung ist sowohl in der Gruppe der Männer als auch in der Gruppe der Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab zu beobachten.

Für die Symptomskalen Dyspnoe und Übelkeit und Erbrechen ergibt sich für die Gruppe mit Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung (ECOG-Leistungsstatus „1“) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe mit uneingeschränkter Aktivität (ECOG-Leistungsstatus „0“) ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab statistisch nicht signifikant.

Für die Symptomskala Schmerz ist für die Subgruppenanalyse nach Region in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

In den Subgruppenanalysen für das G-BA relevante Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status für die Symptomskala Erschöpfung zeigt sich für nicht-vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, der in den jeweils anderen Subgruppen nicht zu beobachten ist. Für die Symptomskala Schmerzen zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation, in den anderen Subgruppen ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.3 Lebensqualität – RCT

Für die Endpunkte zur Lebensqualität waren in der Studie KEYNOTE 006 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der VerFO des G-BA werden für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12 und die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status.

Für die ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogenen Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE-006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen				Ipilimumab 3 mg/kg KG				Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]	p-Wert ^c	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	66,3 (24,04)	144	59,2 (28,52)	-7,2 (26,87)	138	64,5 (26,41)	138	54,7 (28,35)	-9,8 (31,62)	3,85 [-2,57; 10,27]	0,239	0,200
≥ 65 Jahre	121	66,9 (24,55)	121	61,0 (26,94)	-5,9 (28,81)	100	62,1 (24,84)	100	48,4 (30,43)	-13,7 (26,42)	10,08 [3,03; 17,14]	0,005	(39,09%)
Geschlecht													
Männer	171	66,6 (23,86)	171	61,3 (26,74)	-5,2 (26,19)	134	67,6 (22,84)	134	53,4 (30,01)	-14,2 (28,65)	8,66 [2,57; 14,75]	0,005	0,274
Frauen	94	66,6 (25,02)	94	57,6 (29,55)	-9,0 (30,32)	104	58,0 (28,25)	104	50,3 (28,51)	-7,7 (30,41)	3,14 [-4,64; 10,93]	0,429	(16,34%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	69,7 (23,69)	182	62,7 (28,00)	-7,0 (28,23)	159	68,5 (22,73)	159	57,4 (27,97)	-11,2 (28,18)	4,85 [-0,99; 10,69]	0,103	0,343
1	83	59,8 (24,15)	83	54,2 (26,52)	-5,6 (26,72)	79	53,2 (28,42)	79	41,4 (29,29)	-11,9 (32,31)	9,76 [1,46; 18,07]	0,021	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	9	65,7 (25,50)	9	55,5 (27,96)	-10,3 (33,53)	8	52,1 (30,78)	8	46,9 (28,50)	-5,2 (18,87)	-3,29 [-27,15; 20,58]	0,787	0,422
Rest der Welt	256	66,6 (24,24)	256	60,2 (27,80)	-6,4 (27,57)	230	63,8 (25,53)	230	52,2 (29,43)	-11,6 (29,86)	6,68 [1,76; 11,61]	0,008	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	66,8 (23,78)	129	57,5 (28,08)	-9,2 (30,92)	112	66,6 (23,33)	112	51,9 (30,20)	-14,7 (28,19)	5,58 [-1,38; 12,55]	0,116	0,701 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	69,1 (26,55)	48	66,0 (28,17)	-3,0 (23,87)	45	64,2 (26,76)	45	53,0 (29,64)	-11,2 (33,50)	10,79 [-0,42; 22,01]	0,059	
Vorbehandelt	85	64,5 (23,93)	85	60,1 (26,96)	-4,4 (24,67)	81	58,6 (27,84)	81	51,7 (28,28)	-6,9 (28,78)	5,33 [-2,78; 13,43]	0,197	
Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	70,7 (24,45)	144	68,6 (31,14)	-2,1 (30,70)	138	71,2 (24,40)	138	64,9 (31,21)	-6,3 (33,20)	3,92 [-3,17; 11,01]	0,279	0,314
≥ 65 Jahre	121	76,5 (25,52)	121	73,0 (29,04)	-3,5 (31,35)	100	70,7 (28,37)	100	61,1 (32,26)	-9,6 (32,72)	9,36 [1,49; 17,22]	0,020	(1,24%)
Geschlecht													
Männer	171	76,4 (23,90)	171	73,6 (28,75)	-2,8 (30,24)	134	76,5 (23,77)	134	67,0 (31,85)	-9,6 (32,72)	6,70 [-0,02; 13,43]	0,051	0,707
Frauen	94	67,8 (26,26)	94	65,2 (32,17)	-2,6 (32,35)	104	63,9 (27,30)	104	58,6 (30,90)	-5,3 (33,27)	4,62 [-3,93; 13,17]	0,289	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	74,2 (25,00)	182	72,5 (29,81)	-1,8 (31,46)	159	72,0 (25,62)	159	66,8 (30,61)	-5,3 (30,44)	4,69 [-1,60; 10,99]	0,144	0,460
1	83	71,5 (25,24)	83	66,6 (30,88)	-4,9 (29,86)	79	68,9 (27,05)	79	56,3 (32,72)	-12,6 (37,26)	9,06 [-0,69; 18,81]	0,069	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	9	67,6 (33,96)	9	63,0 (35,68)	-4,6 (40,61)	8	58,3 (29,21)	8	55,2 (31,79)	-3,1 (20,38)	2,02 [-26,97; 31,01]	0,891	0,771
Rest der Welt	256	73,6 (24,75)	256	70,9 (30,05)	-2,7 (30,65)	230	71,5 (25,93)	230	63,6 (31,68)	-7,9 (33,34)	6,39 [0,97; 11,82]	0,021	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	73,2 (25,67)	129	66,8 (31,29)	-6,4 (33,75)	112	74,0 (23,91)	112	64,3 (31,12)	-9,6 (32,81)	2,83 [-4,93; 10,60]	0,474	0,500 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	69,7 (26,15)	48	73,9 (29,08)	4,2 (26,16)	45	70,5 (27,29)	45	64,0 (32,95)	-6,4 (35,34)	10,16 [-2,34; 22,67]	0,111	
Vorbehandelt	85	75,0 (23,73)	85	73,9 (29,03)	-1,2 (28,85)	81	67,2 (28,04)	81	61,6 (31,91)	-5,7 (32,03)	8,60 [-0,32; 17,53]	0,059	
Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	82,7 (25,32)	144	75,5 (31,77)	-7,2 (32,74)	138	81,9 (25,24)	138	70,0 (32,67)	-11,9 (35,25)	5,27 [-2,27; 12,80]	0,171	0,363
≥ 65 Jahre	121	81,5 (24,82)	121	74,6 (30,69)	-6,9 (32,00)	100	77,2 (27,70)	100	62,2 (33,47)	-15,0 (35,04)	10,47 [2,17; 18,77]	0,013	(0,00%)
Geschlecht													
Männer	171	83,8 (23,82)	171	77,0 (30,07)	-6,9 (32,60)	134	81,1 (25,29)	134	69,2 (33,76)	-12,0 (35,28)	7,12 [-0,02; 14,25]	0,051	0,953
Frauen	94	79,2 (27,01)	94	71,7 (33,14)	-7,5 (32,05)	104	78,4 (27,70)	104	63,6 (32,26)	-14,8 (35,01)	7,46 [-1,58; 16,51]	0,106	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	84,1 (24,89)	182	77,7 (30,71)	-6,5 (31,33)	159	83,3 (24,93)	159	71,7 (31,72)	-11,7 (32,46)	5,71 [-0,90; 12,31]	0,090	0,391
1	83	77,9 (25,01)	83	69,5 (31,80)	-8,4 (34,62)	79	73,0 (27,92)	79	56,8 (33,95)	-16,3 (39,98)	11,08 [0,71; 21,46]	0,036	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	9	79,6 (31,76)	9	67,4 (35,24)	-12,3 (44,21)	8	78,1 (32,41)	8	58,3 (34,22)	-19,8 (30,52)	3,50 [-28,45; 35,46]	0,830	0,812
Rest der Welt	256	82,3 (24,86)	256	75,4 (31,12)	-6,9 (31,95)	230	80,0 (26,20)	230	67,0 (33,17)	-13,0 (35,32)	7,44 [1,75; 13,13]	0,010	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	82,2 (24,67)	129	72,4 (32,60)	-9,8 (36,02)	112	83,5 (23,71)	112	66,9 (32,54)	-16,6 (35,84)	5,88 [-2,38; 14,15]	0,163	0,832 (0,00%)
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	81,3 (28,03)	48	78,5 (30,82)	-2,8 (22,81)	45	80,1 (30,13)	45	70,9 (33,91)	-9,1 (35,68)	6,78 [-5,87; 19,42]	0,293	
Vorbehandelt	85	82,6 (24,57)	85	77,1 (29,54)	-5,5 (31,25)	81	74,8 (27,06)	81	64,1 (33,71)	-10,7 (33,71)	9,73 [0,20; 19,26]	0,046	
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt													
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen													
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten, positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab													
d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich													
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.													

(Fortsetzung)

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG				Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG			
	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]		p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N ^a	N ^b	N ^a	N ^b		N ^a	N ^b	N ^a	N ^b				p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	79,1 (24,69)	144	71,7 (30,37)	-7,4 (28,71)	138	77,7 (25,74)	138	66,8 (31,00)	-10,9 (32,75)	4,36 [-2,70; 11,43]	0,226	0,428
≥ 65 Jahre	121	78,0 (24,60)	121	68,4 (29,77)	-9,7 (30,99)	100	73,2 (24,62)	100	57,3 (33,38)	-15,9 (33,43)	8,65 [0,74; 16,55]	0,032	(0,00%)
Geschlecht													
Männer	171	80,3 (23,42)	171	72,1 (29,13)	-8,2 (29,28)	134	79,8 (23,89)	134	65,3 (32,50)	-14,5 (32,95)	6,84 [0,05; 13,64]	0,049	0,634
Frauen	94	75,6 (26,51)	94	66,7 (31,63)	-8,9 (30,71)	104	70,7 (26,29)	104	59,6 (31,88)	-11,0 (33,24)	4,18 [-4,40; 12,76]	0,339	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	82,5 (23,44)	182	74,3 (29,14)	-8,2 (29,74)	159	80,8 (23,17)	159	68,6 (30,95)	-12,2 (31,86)	5,03 [-1,35; 11,40]	0,123	0,627
1	83	70,2 (25,13)	83	61,2 (30,36)	-8,9 (29,90)	79	65,8 (26,64)	79	51,2 (31,98)	-14,6 (35,48)	7,87 [-1,67; 17,40]	0,106	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	9	75,2 (29,57)	9	67,3 (34,62)	-7,9 (40,55)	8	68,1 (25,53)	8	53,8 (38,31)	-14,4 (37,37)	5,27 [-21,91; 32,46]	0,704	0,959
Rest der Welt	256	78,7 (24,48)	256	70,3 (29,99)	-8,5 (29,39)	230	76,1 (25,33)	230	63,1 (32,12)	-12,9 (33,50)	6,01 [0,64; 11,38]	0,028	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	77,6 (24,62)	129	66,4 (30,92)	-11,2 (32,69)	112	79,6 (22,09)	112	62,9 (32,21)	-16,8 (32,85)	4,29 [-3,48; 12,05]	0,279	0,834
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	80,9 (25,93)	48	76,0 (30,35)	-4,8 (22,07)	45	75,5 (26,80)	45	65,0 (32,19)	-10,5 (35,60)	8,02 [-4,17; 20,21]	0,197	(0,00%)
Vorbehandelt	85	78,5 (24,37)	85	72,5 (28,38)	-6,0 (28,87)	81	70,7 (27,92)	81	61,5 (32,74)	-9,2 (31,64)	7,22 [-1,85; 16,29]	0,119	
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	70,7 (30,68)	144	64,1 (33,98)	-6,6 (31,73)	138	70,8 (33,37)	138	57,8 (34,97)	-13,0 (36,39)	6,31 [-1,38; 14,00]	0,108	0,478
≥ 65 Jahre	121	77,1 (28,72)	121	67,7 (33,28)	-9,4 (35,23)	100	71,9 (31,84)	100	54,7 (37,13)	-17,2 (35,89)	10,53 [1,79; 19,26]	0,018	(0,00%)
Geschlecht													
Männer	171	73,4 (30,06)	171	67,5 (33,37)	-6,0 (32,89)	134	75,3 (30,79)	134	57,7 (36,67)	-17,6 (34,31)	10,93 [3,51; 18,35]	0,004	0,249
Frauen	94	73,9 (29,81)	94	62,7 (34,11)	-11,3 (34,05)	104	66,1 (34,41)	104	55,0 (34,86)	-11,1 (38,27)	3,90 [-5,46; 13,27]	0,413	(24,78%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	78,5 (27,47)	182	70,0 (32,93)	-8,6 (33,96)	159	77,6 (30,41)	159	62,8 (34,92)	-14,8 (35,27)	6,84 [-0,22; 13,90]	0,058	0,565
1	83	62,8 (32,30)	83	56,5 (33,52)	-6,4 (32,08)	79	58,6 (33,55)	79	43,8 (34,48)	-14,8 (38,11)	10,46 [0,33; 20,59]	0,043	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	9	74,1 (33,19)	9	62,3 (35,85)	-11,7 (42,46)	8	69,8 (41,77)	8	56,3 (47,72)	-13,5 (27,07)	-3,96 [-34,43; 26,50]	0,799	0,437
Rest der Welt	256	73,6 (29,86)	256	65,9 (33,63)	-7,7 (33,07)	230	71,3 (32,42)	230	56,5 (35,51)	-14,8 (36,49)	8,34 [2,46; 14,22]	0,005	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	74,4 (29,75)	129	63,8 (33,55)	-10,7 (36,63)	112	77,3 (30,25)	112	56,7 (37,20)	-20,6 (36,22)	8,18 [-0,33; 16,68]	0,060	0,868
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	77,4 (30,39)	48	73,7 (34,29)	-3,7 (28,08)	45	70,0 (31,95)	45	60,0 (33,18)	-10,0 (38,14)	10,40 [-2,91; 23,71]	0,126	(0,00%)
Vorbehandelt	85	69,9 (30,34)	85	64,0 (33,41)	-5,9 (31,02)	81	63,6 (34,91)	81	54,3 (35,59)	-9,3 (34,06)	6,02 [-3,72; 15,75]	0,226	
Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	144	73,3 (28,91)	144	67,5 (32,90)	-5,8 (33,24)	138	72,4 (29,83)	138	61,7 (33,81)	-10,6 (36,67)	5,36 [-2,29; 13,01]	0,170	0,304
≥ 65 Jahre	121	82,0 (25,74)	121	71,4 (32,16)	-10,6 (35,60)	100	74,1 (34,10)	100	57,0 (35,84)	-17,1 (38,12)	11,46 [2,69; 20,23]	0,010	(5,30%)
Geschlecht													
Männer	171	78,5 (25,83)	171	71,8 (30,99)	-6,7 (33,21)	134	77,5 (28,59)	134	62,8 (35,18)	-14,7 (35,06)	8,79 [1,40; 16,18]	0,020	0,635
Frauen	94	75,0 (31,08)	94	64,8 (34,97)	-10,2 (36,41)	104	67,4 (34,49)	104	55,7 (33,78)	-11,6 (40,21)	5,89 [-3,55; 15,33]	0,221	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^d													
0	182	79,4 (27,44)	182	72,1 (31,94)	-7,3 (34,06)	159	76,3 (29,34)	159	65,4 (32,89)	-10,9 (34,46)	5,56 [-1,32; 12,44]	0,113	0,283
1	83	72,6 (28,18)	83	63,2 (33,27)	-9,4 (35,13)	79	66,7 (35,14)	79	48,3 (35,57)	-18,3 (42,35)	12,49 [1,87; 23,10]	0,021	(13,29%)
Geographische Region													
Deutschland	9	70,4 (36,83)	9	60,2 (34,34)	-10,1 (41,02)	8	65,6 (43,74)	8	56,3 (39,53)	-9,4 (31,64)	-4,39 [-37,37; 28,59]	0,794	0,461
Rest der Welt	256	77,5 (27,49)	256	69,6 (32,52)	-7,9 (34,18)	230	73,3 (31,23)	230	59,9 (34,60)	-13,5 (37,59)	8,22 [2,35; 14,09]	0,006	(0,00%)
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status													
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	77,3 (28,64)	129	67,7 (32,50)	-9,7 (38,58)	112	79,3 (28,32)	112	60,0 (36,44)	-19,3 (37,40)	8,30 [-0,27; 16,88]	0,058	0,921
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	79,2 (27,80)	48	72,6 (33,48)	-6,6 (31,26)	45	73,8 (32,50)	45	62,3 (32,76)	-11,6 (38,99)	7,88 [-3,70; 21,46]	0,255	(0,00%)
Vorbehandelt	85	75,5 (27,01)	85	69,4 (32,60)	-6,1 (29,38)	81	64,1 (33,71)	81	58,0 (33,49)	-6,1 (35,31)	5,73 [-3,74; 15,21]	0,236	
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.													

(Fortsetzung)

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen					Ipilimumab 3 mg/kg KG					Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^a	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS- Mittelwerte ^c [95%-KI]	p-Wert ^c	p-Wert für Interaktions- test (I ²)		
EuroQol-5D (Visuelle Analogskala (VAS); Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])															
Alter															
< 65 Jahre	139	67,9 (23,81)	139	63,6 (26,68)	-4,3 (24,75)	127	69,6 (23,96)	127	63,6 (25,38)	-6,0 (28,33)	0,89 [-5,10; 6,87]	0,771	0,493		
≥ 65 Jahre	115	70,8 (21,99)	115	66,4 (24,79)	-4,3 (25,64)	93	70,5 (22,00)	93	62,1 (26,13)	-8,5 (24,33)	4,05 [-2,72; 10,81]	0,241	(0,00%)		
Geschlecht															
Männer	162	69,7 (23,25)	162	66,6 (25,82)	-3,2 (26,24)	122	72,7 (21,80)	122	65,2 (25,36)	-7,5 (27,36)	2,77 [-3,16; 8,70]	0,360	0,651		
Frauen	92	68,2 (22,65)	92	61,9 (25,71)	-6,3 (22,99)	98	66,6 (24,32)	98	60,1 (25,85)	-6,5 (25,94)	0,66 [-6,27; 7,60]	0,851	(0,00%)		
ECOG-Leistungsstatus ^d															
0	178	71,0 (23,31)	178	66,3 (26,14)	-4,7 (24,81)	153	73,8 (22,44)	153	65,1 (25,20)	-8,7 (26,46)	2,41 [-2,97; 7,80]	0,380	0,874		
1	76	65,0 (21,83)	76	61,5 (24,95)	-3,4 (25,93)	67	61,3 (22,41)	67	57,9 (26,16)	-3,4 (27,02)	1,62 [-6,63; 9,86]	0,700	(0,00%)		
Geographische Region															
Deutschland	9	72,3 (22,31)	9	59,8 (31,77)	-12,6 (26,75)	8	61,3 (29,07)	8	55,5 (27,09)	-5,8 (12,96)	-9,67 [-34,09; 14,75]	0,438	0,341		
Rest der Welt	245	69,1 (23,06)	245	65,1 (25,64)	-4,0 (25,05)	212	70,3 (22,87)	212	63,2 (25,62)	-7,1 (27,08)	2,38 [-2,13; 6,90]	0,300	(0,00%)		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status															
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	124	71,1 (21,25)	124	63,9 (25,98)	-7,3 (25,38)	109	72,8 (21,96)	109	63,3 (25,40)	-9,5 (28,01)	1,18 [-5,34; 7,70]	0,722	0,824 (0,00%)		
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	47	69,5 (27,22)	47	69,2 (26,85)	-0,3 (22,34)	40	71,6 (22,80)	40	65,0 (25,37)	-6,6 (26,54)	5,14 [-5,74; 16,02]	0,354			
Vorbehandelt	80	66,1 (23,23)	80	63,5 (25,22)	-2,6 (26,17)	71	64,8 (24,39)	71	61,2 (26,38)	-3,6 (24,50)	1,65 [-6,01; 9,31]	0,673			
a: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt															
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen															
c: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab															
d: ECOG-Leistungsstatus: (0): Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1): Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich															
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; SD: Standardabweichung.															

Die Subgruppenanalysen für die Lebensqualität zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-43).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)	
	N ^b		N ^b			p-Wert ^{c,d}		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität								
Alter								
< 65 Jahre	144	86,0 [85,0; n.a.]	138	84,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,57; 1,10]	0,159	0,652 (0,00%)	
≥ 65 Jahre	121	86,0 [43,0; 95,0]	100	84,0 [43,0; 86,0]	0,88 [0,61; 1,28]	0,511		
Geschlecht								
Männer	171	86,0 [84,0; 95,0]	134	84,0 [44,0; 85,0]	0,75 [0,55; 1,04]	0,083	0,567 (0,00%)	
Frauen	94	85,0 [43,0; n.a.]	104	84,0 [43,0; 86,0]	0,87 [0,59; 1,30]	0,503		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	85,0 [43,0; 88,0]	159	84,0 [46,0; 86,0]	0,98 [0,73; 1,32]	0,889	0,067 (70,23%)	
1	83	86,0 [85,0; n.a.]	79	83,0 [42,0; 85,0]	0,59 [0,38; 0,93]	0,023		
Geographische Region								
Deutschland	9	42,0 [21,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	2,45 [0,25; 24,01]	0,442	0,355 (0,00%)	
Rest der Welt	256	86,0 [84,0; 91,0]	230	84,0 [46,0; 85,0]	0,83 [0,65; 1,06]	0,139		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	84,0 [43,0; 86,0]	112	83,0 [43,0; 84,0]	0,94 [0,67; 1,32]	0,718	0,368 (0,00%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [43,0; n.a.]	45	84,0 [41,0; 90,0]	0,57 [0,31; 1,05]	0,071		
Vorbehandelt	85	86,0 [84,0; n.a.]	81	85,0 [44,0; 90,0]	0,87 [0,55; 1,37]	0,553		
Emotionale Funktion								
Alter								
< 65 Jahre	144	88,0 [86,0; 113,0]	138	86,0 [84,0; n.a.]	0,74 [0,51; 1,08]	0,122	0,877 (0,00%)	
≥ 65 Jahre	121	95,0 [85,0; n.a.]	100	85,0 [83,0; n.a.]	0,71 [0,47; 1,07]	0,101		
Geschlecht								
Männer	171	88,0 [86,0; n.a.]	134	85,0 [46,0; 64,0]	0,59 [0,42; 0,85]	0,004	0,116 (59,59%)	
Frauen	94	107,0 [85,0; n.a.]	104	86,0 [84,0; n.a.]	0,94 [0,60; 1,48]	0,793		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	88,0 [86,0; 113,0]	159	90,0 [85,0; n.a.]	0,96 [0,68; 1,34]	0,801	0,011 (84,52%)	
1	83	95,0 [86,0; n.a.]	79	60,0 [42,0; 85,0]	0,44 [0,27; 0,72]	0,001		
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	84,5 [22,0; n.a.]	0,64 [0,08; 5,25]	0,674	0,872 (0,00%)	
Rest der Welt	256	88,0 [86,0; 113,0]	230	86,0 [84,0; n.a.]	0,76 [0,57; 1,00]	0,052		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	87,0 [85,0; n.a.]	112	85,0 [60,0; n.a.]	0,76 [0,51; 1,12]	0,166	0,697 (0,0%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	113,0 [85,0; 113,0]	45	86,0 [43,0; 90,0]	0,56 [0,29; 1,12]	0,100		
Vorbehandelt	85	88,0 [86,0; n.a.]	81	86,0 [82,0; n.a.]	0,80 [0,49; 1,31]	0,375		

a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell) unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)

b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)

d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1

(Fortsetzung)

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	N ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert ^{cd}	p-Wert für Interaktions- test (I ²)	
Kognitive Funktion								
Alter								
< 65 Jahre	144	88,0 [85,0; n.a.]	138	84,0 [43,0; 85,0]	0,72 [0,51; 1,02]	0,064	0,174 (45,85%)	
≥ 65 Jahre	121	84,0 [44,0; 86,0]	100	84,0 [60,0; 90,0]	1,03 [0,71; 1,49]	0,889		
Geschlecht								
Männer	171	86,0 [84,0; n.a.]	134	84,0 [44,0; 90,0]	0,78 [0,56; 1,08]	0,132	0,438 (0,00%)	
Frauen	94	85,0 [43,0; 86,0]	104	84,0 [45,0; 85,0]	0,95 [0,65; 1,39]	0,784		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	86,0 [84,0; n.a.]	159	85,0 [64,0; 90,0]	0,97 [0,71; 1,31]	0,834	0,220 (33,45%)	
1	83	85,0 [84,0; n.a.]	79	51,0 [42,0; 84,0]	0,70 [0,46; 1,07]	0,097		
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	63,5 [22,0; na..]	0,21 [0,02; 2,12]	0,185	0,225 (32,04%)	
Rest der Welt	256	86,0 [84,0; 87,0]	230	84,0 [57,0; 85,0]	0,88 [0,69; 1,14]	0,337		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	85,0 [64,0; 86,0]	112	84,0 [49,0; 85,0]	0,98 [0,69; 1,38]	0,902	0,576 (0,00%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [43,0; n.a.]	45	90,0 [42,0; n.a.]	0,92 [0,49; 1,72]	0,796		
Vorbehandelt	85	88,0 [84,0; n.a.]	81	84,0 [43,0; 86,0]	0,73 [0,47; 1,13]	0,158		
Körperliche Funktion								
Alter								
< 65 Jahre	144	88,0 [85,0; 113,0]	138	84,0 [43,0; 87,0]	0,80 [0,57; 1,12]	0,190	0,647 (0,00%)	
≥ 65 Jahre	121	88,0 [83,0; 95,0]	100	76,0 [83,0; 85,0]	0,71 [0,49; 1,03]	0,070		
Geschlecht								
Männer	171	88,0 [84,0; n.a.]	134	83,0 [43,0; 86,0]	0,69 [0,50; 0,96]	0,027	0,377 (0,00%)	
Frauen	94	85,0 [43,0; 113,0]	104	84,0 [43,0; 103,0]	0,87 [0,59; 1,29]	0,485		
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	88,0 [84,0; n.a.]	159	84,0 [46,0; 87,0]	0,87 [0,64; 1,18]	0,377	0,257 (22,33%)	
1	83	86,0 [84,0; n.a.]	79	43,0 [42,0; 84,0]	0,64 [0,42; 0,99]	0,044		
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	1,40 [0,12; 6,63]	0,789	0,654 (0,00%)	
Rest der Welt	256	88,0 [85,0; 95,0]	230	83,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,62; 1,02]	0,073		
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	86,0 [84,0; 95,0]	112	83,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,56; 1,12]	0,179	0,543 (0,00%)	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a. [43,0; n.a.]	45	43,0 [25,0; n.a.]	0,61 [0,34; 1,10]	0,097		
Vorbehandelt	85	88,0 [50,0; n.a.]	81	85,0 [43,0; 103,0]	0,92 [0,59; 1,44]	0,719		
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)								
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip								
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)								
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik								
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich								
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.								

(Fortsetzung)

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 006		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]		p-Wert für Interaktions- test (I ²)
N ^b				N ^b		p-Wert ^{c,d}		
Rollenfunktion								
Alter								
< 65 Jahre	144	85,0 [44,0; 86,0]	138	82,0 [43,0; 86,0]	0,84 [0,61; 1,16]	0,301	0,638	
≥ 65 Jahre	121	84,0 [42,0; 91,0]	100	84,0 [43,0; 86,0]	0,95 [0,66; 1,37]	0,778	(0,00%)	
Geschlecht								
Männer	171	86,0 [84,0; 91,0]	134	84,0 [43,0; 86,0]	0,82 [0,60; 1,12]	0,210	0,532	
Frauen	94	44,0 [42,0; 85,0]	104	71,0 [43,0; 85,0]	0,96 [0,65; 1,40]	0,820	(0,00%)	
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	85,0 [43,0; 88,0]	159	84,0 [43,0; 85,0]	0,90 [0,67; 1,20]	0,458	0,851	
1	83	85,0 [43,0; 87,0]	79	84,0 [42,0; 103,0]	0,85 [0,56; 1,30]	0,464	(0,00%)	
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	n.a. [22,0; n.a.]	3,58 [0,37; 34,25]	0,269	0,230	
Rest der Welt	256	85,0 [44,0; 86,0]	230	84,0 [44,0; 85,0]	0,89 [0,70; 1,13]	0,342	(30,62%)	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	84,0 [42,0; 86,0]	112	46,0 [40,0; 84,0]	0,83 [0,60; 1,15]	0,258	0,700	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	84,0 [23,0; 113,0]	45	84,0 [43,0; n.a.]	1,09 [0,62; 1,93]	0,759	(0,00%)	
Vorbehandelt	85	86,0 [84,0; n.a.]	81	85,0 [44,0; 103,0]	0,85 [0,55; 1,33]	0,475		
Soziale Funktion								
Alter								
< 65 Jahre	144	87,0 [85,0; 113,0]	138	82,0 [44,0; 87,0]	0,74 [0,52; 1,04]	0,085	0,635	
≥ 65 Jahre	121	84,0 [44,0; 86,0]	100	50,0 [42,0; 86,0]	0,83 [0,58; 1,20]	0,324	(0,00%)	
Geschlecht								
Männer	171	86,0 [84,0; 92,0]	134	44,0 [42,0; 86,0]	0,67 [0,49; 0,92]	0,015	0,139	
Frauen	94	85,0 [43,0; 88,0]	104	83,0 [45,0; n.a.]	0,98 [0,66; 1,46]	0,940	(54,24%)	
ECOG-Leistungsstatus ^e								
0	182	86,0 [84,0; 92,0]	159	84,0 [44,0; 87,0]	0,89 [0,66; 1,21]	0,451	0,174	
1	83	85,0 [84,0; n.a.]	79	43,0 [26,0; 84,0]	0,62 [0,40; 0,95]	0,028	(45,98%)	
Geographische Region								
Deutschland	9	n.a. [22,0; n.a.]	8	n.a.. [22,0; n.a.]	0,41 [0,05; 3,41]	0,410	0,543	
Rest der Welt	256	86,0 [84,0; 87,0]	230	63,0 [44,0; 85,0]	0,80 [0,62; 1,02]	0,074	(0,00%)	
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status								
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	129	85,0 [64,0; n.a.]	112	44,0 [42,0; 83,0]	0,68 [0,48; 0,95]	0,023	0,180	
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	86,0 [43,0; n.a.]	45	50,0 [41,0; n.a.]	0,69 [0,38; 1,23]	0,206	(41,66%)	
Vorbehandelt	85	86,0 [84,0; 88,0]	81	87,0 [50,0; n.a.]	1,15 [0,72; 1,84]	0,570		
a: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)								
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip								
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)								
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik								
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich								
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1								

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Zeit bis Verschlechterung der Lebensqualität lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter (Kognitive Funktion), das Geschlecht (Soziale Funktion), den ECOG-Leistungsstatus (Allgemeiner Gesundheitsstatus, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) und das G-BA relevante Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status (Soziale

Funktion) ableiten. Außerdem ergibt sich ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ECOG-Leistungsstatus (Emotionale Funktion) (Tabelle 4-44).

Für die Kognitive Funktion ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab in beiden Altersgruppen nicht statistisch signifikant. In der Gruppe der Männer zeigt sich für die Emotionale Funktion und die Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab zu beobachten. Für den Allgemeinen Gesundheitszustand, die Emotionale Funktion und die Soziale Funktion zeigt sich in der Gruppe mit Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung (ECOG-Leistungsstatus „1“) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab; in der Gruppe mit uneingeschränkter Aktivität (ECOG-Leistungsstatus „0“) ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse nach dem G-BA relevanten Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status zeigt sich für die Soziale Funktion bei der G-BA relevanten Population „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Diese ist in den jeweils anderen Subgruppen nicht zu beobachten.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 006 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status. Subgruppenanalysen werden für die Gesamtraten der Kategorien Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, berichtet. Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf die einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignisse übertragbar sind.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^a	Mediane Zeit in Monaten [95% -KI]		Mediane Zeit in Monaten [95% -KI]		Hazard Ratio ^c [95% -KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Alter	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
< 65 Jahre	152	0,3 [0,2; 0,5]	148	0,4 [0,3; 0,5]	0,88 [0,69; 1,13]	0,322
≥ 65 Jahre	125	0,4 [0,2; 0,6]	108	0,3 [0,2; 0,6]	0,89 [0,68; 1,17]	0,397
Geschlecht						
Männer	174	0,4 [0,3; 0,7]	147	0,5 [0,3; 0,6]	0,85 [0,67; 1,07]	0,168
Frauen	103	0,2 [0,1; 0,4]	109	0,2 [0,1; 0,4]	0,92 [0,68; 1,23]	0,556
ECOG-Leistungsstatus ^e						
0	189	0,4 [0,2; 0,5]	173	0,3 [0,2; 0,5]	0,91 [0,73; 1,13]	0,394
1	88	0,3 [0,2; 0,6]	83	0,4 [0,2; 0,6]	0,76 [0,55; 1,06]	0,109
Geographische Region						
Deutschland	9	0,6 [0,0; 1,6]	8	0,6 [0,0; 0,9]	1,58 [0,11; 23,29]	0,740
Rest der Welt	268	0,3 [0,2; 0,5]	248	0,4 [0,3; 0,5]	0,85 [0,71; 1,02]	0,085
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	135	0,3 [0,2; 0,5]	122	0,4 [0,3; 0,6]	0,99 [0,76; 1,29]	0,945
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	0,5 [0,1; 0,7]	46	0,3 [0,1; 0,5]	0,76 [0,49; 1,19]	0,236
Vorbehandelt	91	0,4 [0,2; 0,6]	88	0,3 [0,1; 0,5]	0,79 [0,58; 1,10]	0,163

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
b: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Die Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse zeigen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-45).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Alter						
< 65 Jahre	152	n.a. [16,7; n.a.]	148	n.a.	0,67 [0,41; 1,10]	0,116
≥ 65 Jahre	125	n.a. [10,8; n.a.]	108	n.a. [3,3; n.a.]	0,53 [0,33; 0,85]	0,008
Geschlecht						
Männer	174	16,7 [16,7; n.a.]	147	n.a.	0,63 [0,40; 0,99]	0,043
Frauen	103	n.a.	109	n.a.	0,52 [0,31; 0,89]	0,018
ECOG-Leistungsstatus ^c						
0	189	16,7 [16,7; n.a.]	173	n.a.	0,59 [0,39; 0,90]	0,014
1	88	n.a. [8,8; n.a.]	83	n.a.	0,65 [0,37; 1,15]	0,141
Geographische Region						
Deutschland	9	n.a. [0,3; n.a.]	8	n.a. [0,8; n.a.]	2,07 [0,17; 25,69]	0,570
Rest der Welt	268	16,7 [16,7; n.a.]	248	n.a.	0,57 [0,40; 0,81]	0,002
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	135	n.a.	122	n.a.	0,70 [0,44; 1,13]	0,145
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a.	46	n.a.	0,52 [0,22; 1,27]	0,151
Vorbehandelt	91	16,7 [10,9; n.a.]	88	n.a.	0,54 [0,30; 0,98]	0,043

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
b: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Miligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-L1.

Die Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-46).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Alter	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
< 65 Jahre	152	n.a. [16,7; n.a.]	148	n.a.	0,69 [0,41; 1,17]	0,171
≥ 65 Jahre	125	n.a.	108	n.a.	0,51 [0,31; 0,86]	0,011
Geschlecht	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Männer	174	16,7 [16,7; n.a.]	147	n.a.	0,64 [0,40; 1,03]	0,066
Frauen	103	n.a.	109	n.a.	0,55 [0,30; 1,01]	0,052
ECOG-Leistungsstatus ^e	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
0	189	16,7 [16,7; n.a.]	173	n.a.	0,58 [0,36; 0,91]	0,019
1	88	n.a. [13,6; n.a.]	83	n.a.	0,71 [0,38; 1,32]	0,278
Geographische Region	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Deutschland	9	n.a. [0,3; n.a.]	8	n.a. [0,8; n.a.]	2,07 [0,17; 25,69]	0,570
Rest der Welt	268	n.a. [16,7; n.a.]	248	n.a.	0,58 [0,40; 0,85]	0,005
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	135	n.a.	122	n.a.	0,72 [0,43; 1,23]	0,228
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a.	46	n.a.	0,74 [0,29; 1,90]	0,530
Vorbehandelt	91	16,7 [13,6; n.a.]	88	n.a.	0,46 [0,24; 0,87]	0,017

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
b: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Die Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-47).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I ²)
Alter	N ^b		N ^b		p-Wert ^{c,d}	
< 65 Jahre	152	n.a.	148	n.a.	0,44 [0,18; 1,07]	0,071
≥ 65 Jahre	125	n.a.	108	n.a.	0,47 [0,22; 0,99]	0,047
Geschlecht						
Männer	174	n.a.	147	n.a.	0,85 [0,40; 1,83]	0,685
Frauen	103	n.a.	109	n.a.	0,20 [0,07; 0,57]	0,002
ECOG-Leistungsstatus ^c						
0	189	n.a.	173	n.a.	0,44 [0,22; 0,90]	0,025
1	88	n.a.	83	n.a.	0,63 [0,24; 1,66]	0,353
Geographische Region						
Deutschland	9	n.a. [0,3; n.a.]	8	n.a. [0,9; n.a.]	n.a.	n.a.
Rest der Welt	268	n.a.	248	n.a.	0,44 [0,24; 0,79]	0,006
G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich Vorbehandlung und BRAF-V600-Status						
Nicht-vorbehandelt ohne BRAF-V600-Mutation	135	n.a.	122	n.a.	0,63 [0,29; 1,37]	0,240
Nicht-vorbehandelt mit BRAF-V600-Mutation	48	n.a.	46	n.a.	0,46 [0,11; 1,85]	0,275
Vorbehandelt	91	n.a.	88	n.a.	0,28 [0,09; 0,88]	0,029

a: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
b: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ), Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja vs. nein)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. In der Gruppe der Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Männer ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab zu beobachten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-48).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - direkter Vergleich

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab mittels direkten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 006. Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind, zu untersuchen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können aus der Tabelle 4-49 entnommen werden.

Tabelle 4-49: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Mortalität	N ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^a	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben ^c	277	n.a.	278	n.a. [13,9; n.a.]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Krankheitssymptomatik						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [wenig bis stark]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI] Hedges' g ^f [95%-KI]	p-Wert ^e
Dyspnoe	265	8,50 (2,14)	238	12,42 (2,26)	-3,91 [-9,77; 1,94]	0,190
Erschöpfung	265	7,99 (1,86)	238	14,37 (1,94)	-6,38 [-11,51; -1,25] Hedges' g: -0,18 [-0,35; -0,002]	0,015
Schlaflosigkeit	265	1,79 (2,17)	238	10,70 (2,28)	-8,90 [-14,75; -3,06] Hedges' g: -0,22 [-0,40; -0,05]	0,003
Schmerzen	265	6,91 (2,07)	238	11,70 (2,23)	-4,80 [-10,56; 0,96]	0,103
Appetitverlust	265	7,09 (2,14)	238	13,45 (2,26)	-6,35 [-12,17; -0,53] Hedges' g: -0,13 [-0,30; 0,05]	0,033
Diarrhö	265	10,12 (2,23)	238	20,43 (2,35)	-10,31 [-16,40; -4,22] Hedges' g: -0,24 [-0,42; -0,07]	0,001
Übelkeit und Erbrechen	265	7,51 (2,11)	238	14,37 (2,23)	-6,87 [-12,66; -1,07] Hedges' g: -0,15 [-0,32; 0,03]	0,020
Verstopfung	265	6,74 (2,22)	238	11,84 (2,36)	-5,10 [-11,15; 0,95]	0,098
Finanzielle Schwierigkeiten	265	6,27 (2,11)	238	13,44 (2,21)	-7,17 [-12,94; -1,39] Hedges' g: -0,18 [-0,36; -0,01]	0,015
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Dyspnoe	265	86,0 [85,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 96,0]	0,83 [0,64; 1,08]	0,165
Erschöpfung	265	43,0 [42,0; 84,0]	238	42,0 [24,0; 43,0]	0,80 [0,64; 0,99]	0,041
Schlaflosigkeit	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	85,0 [63,0; 86,0]	0,79 [0,61; 1,02]	0,071
Schmerzen	265	85,0 [56,0; 87,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,10]	0,227
Appetitverlust	265	86,0 [86,0; 95,0]	238	86,0 [84,0; 90,0]	0,85 [0,65; 1,11]	0,226
Diarrhö	265	88,0 [86,0; n.a.]	238	85,0 [84,0; 86,0]	0,65 [0,50; 0,86]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	265	88,0 [86,0; 113,0]	238	84,0 [44,0; 87,0]	0,66 [0,50; 0,85]	0,002
Verstopfung	265	87,0 [85,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,88 [0,68; 1,16]	0,364
Finanzielle Schwierigkeiten	265	94,0 [86,0; 113,0]	238	90,0 [85,0; 107,0]	0,77 [0,58; 1,01]	0,062

a: Population: Intention-to-treat
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik
c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert
e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren
f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
g: Population: All-Patients-as-Treated
h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes.
i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente
cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-49: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen	Ipilimumab 3 mg/kg KG	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	-6,19 (1,74)	238 -12,68 (1,85)
Emotionale Funktion	265	-2,38 (1,92)	238 -8,57 (2,03)
Kognitive Funktion	265	-6,84 (2,03)	238 -14,31 (2,15)
Körperliche Funktion	265	-8,31 (1,92)	238 -14,27 (2,01)
Rollenfunktion	265	-8,20 (2,12)	238 -16,22 (2,22)
Soziale Funktion	265	-7,25 (2,12)	238 -15,12 (2,24)
EuroQol-5D Woche 12	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e
Visuelle Analogskala (VAS)	265	-4,90 (1,61)	238 -7,15 (1,73)
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	86,0 [84,0; 91,0]	238 84,0 [46,0; 85,0]
Emotionale Funktion	265	88,0 [87,0; 113,0]	238 86,0 [84,0; n.a.]
Kognitive Funktion	265	86,0 [84,0; 87,0]	238 84,0 [52,0; 85,0]
Körperliche Funktion	265	88,0 [85,0; 95,0]	238 83,0 [43,0; 85,0]
Rollenfunktion	265	85,0 [44,0; 86,0]	238 84,0 [44,0; 85,0]
Soziale Funktion	265	86,0 [84,0; 88,0]	238 63,0 [44,0; 85,0]
Mittelwertdifferenz^c [95%-KI] Hedges' g^f [95%-KI] p-Wert^e			
Mittelwertdifferenz^c [95%-KI] Hedges' g^f [95%-KI] p-Wert^e			
Hazard Ratio^b [95%-KI] p-Wert^b			
Hazard Ratio^b [95%-KI] p-Wert^b			

a: Population: Intention-to-treat
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik
c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)
d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert
e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren
f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte
g: Population: All-Patients-as-Treated
h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes.
i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente
cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-49: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
	N ^g	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^g	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^e [95%-KI]	p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	277	0,4 [0,2; 0,5]	256	0,4 [0,3; 0,5]	0,86 [0,72; 1,03]	0,101
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	277	16,7 [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,43; 0,84]	0,003
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	277	n.a. [16,7; n.a.]	256	n.a.	0,60 [0,42; 0,87]	0,007
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	277	n.a.	256	n.a.	0,48 [0,27; 0,84]	0,011
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^h	277	8,7 [5,9; 13,1]	256	n.a. [2,4; n.a.]	0,52 [0,39; 0,70]	<0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^h	277	n.a.	256	n.a.	0,25 [0,13; 0,50]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	1,09 [0,62; 1,90]	0,772
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,33 [0,06; 1,71]	0,188
Endokrine Erkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,57; 2,11]	0,773
Augenerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,80 [0,41; 1,55]	0,503
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ	277	3,0 [2,2; 4,9]	256	1,3 [1,0; 1,8]	0,67 [0,53; 0,85]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ⁱ	277	2,8 [2,1; 4,2]	256	2,1 [1,4; 2,8]	0,85 [0,67; 1,08]	0,184
Leber- und Gallenerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,77 [0,31; 1,91]	0,577
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	1,61 [0,74; 3,48]	0,229
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ⁱ	277	n.a. [15,9; n.a.]	256	n.a.	0,86 [0,61; 1,21]	0,376
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen ⁱ	277	6,4 [4,2; 9,5]	256	n.a.	1,22 [0,91; 1,64]	0,187
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,58 [0,29; 1,13]	0,110
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	277	n.a. [12,4; n.a.]	256	n.a.	0,79 [0,57; 1,10]	0,167
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a.	0,98 [0,60; 1,61]	0,943
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ⁱ	277	11,8 [7,5; n.a.]	256	n.a. [3,3; n.a.]	1,18 [0,82; 1,70]	0,366
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ	277	3,8 [2,8; 4,8]	256	2,1 [1,6; 2,8]	0,71 [0,55; 0,91]	0,006
Gefäßerkrankungen ⁱ	277	n.a.	256	n.a. [3,5; n.a.]	1,10 [0,63; 1,94]	0,731

a: Population: Intention-to-treat

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

c: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock 2: 18.05.2015)

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Angabe nur bei statistisch signifikanter Differenz der LS-Mittelwerte

g: Population: All-Patients-as-Treated

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes.

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: least square; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar; SE: Standardfehler.

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, ist der Endpunkt Gesamtüberleben unter Pembrolizumab statistisch signifikant (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,52; 0,91]; p = 0,008). Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (68,4 % vs. 58,2 %).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse für die G-BA relevanten Patientenpopulationen „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ergeben sich keine Hinweise auf deutliche Effektunterschiede (p-Wert für den Interaktionstest: 0,978; HR [95 %-KI] der Subgruppen: 0,65 [0,44; 0,96] bzw. 0,69 [0,44; 1,06]).

Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dargestellt. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist in der KEYNOTE 006 Studie als primärer Endpunkt definiert und ist von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Surrogat für das Gesamtüberleben anerkannt. Die Behandlung mit Pembrolizumab zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse I (Datenschnitt 03.09.2014) führte im Vergleich zu Ipilimumab zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Hazard Ratio von 0,58 (95 %-KI: [0,47; 0,72]; p < 0,001).

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 12 eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab zu beobachten. Für die Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt jedoch für keine der genannten Symptomskalen vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2. Da das Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt, wird der Effekt als nicht relevant angesehen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ist in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten (Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,85]; p = 0,002; Diarrhö: HR = 0,65; 95 %-KI: [0,50; 0,86]; p = 0,002). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse zu diesen beiden Subskalen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand und die EQ-5D VAS ist zu Woche 12 unter Pembrolizumab eine bessere Funktionalität und damit eine höhere Lebensqualität zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab statistisch signifikant. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g liegt aber für keine dieser Skalen vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Da das Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, wird der Effekt als nicht relevant angesehen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in dem über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand und in allen EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil unter Pembrolizumab.

Unerwünschte Ereignisse

In die Analyse der unerwünschten Ereignisse gingen alle Ereignisse unter Behandlung mit Pembrolizumab und Ipilimumab inklusive einer Nachbeobachtung von bis zu 30 Tagen und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von bis zu 90 Tagen ein.

Trotz einer wesentlich längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 006 in folgenden Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
(HR = 0,60; 95 %-KI: [0,43; 0,84]; p = 0,003)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)
(HR = 0,60; 95 %-KI: [0,42; 0,87]; p = 0,007)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben
(HR = 0,48; 95 %-KI: [0,27; 0,84]; p = 0,011)
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)
(HR = 0,52; 95 %-KI: [0,39; 0,70]; p < 0,001)
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)
(HR = 0,25; 95 %-KI: [0,13; 0,50]; p < 0,001)

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse für die G-BA relevanten Patientenpopulationen „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-

negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ergeben sich keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede (p-Wert aller Interaktionstests $\geq 0,2$; keine wesentlichen Unterschiede der Subgruppenergebnisse von denen der Studienpopulation).

Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen unter einer Immuntherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,85]; p = 0,001) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR = 0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p = 0,006).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
KEYNOTE 001 ^a	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet	ca. 64 Monate	Randomisierte kontrollierte Melanom- Kohorten B2 (mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen D (nicht mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 002	ja	ja	laufend Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 28 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie: - Dacarbazin 1000 mg/m ² i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					alle drei Wochen - Temozolomid 200 mg/m² p.o., Tag 1-5 innerhalb eines 28-tägigen Behandlungszyklus - Carboplatin plus Paclitaxel i.v. alle drei Wochen • Zyklus 1-4: AUC 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel • Zyklus 5-10 AUC 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel - Paclitaxel 175 mg/m² i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 006	ja	ja	laufend Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 18 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle zwei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 022	ja	ja	laufend	Studienbeginn 05/2014; geschätzte Dauer: ca. 38 Monate	Part 1+2 (offene Studie): Dosisescalation Part 3 (doppelblinde Studie): <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					+ Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich <u>Kontrollarm:</u> Placebo (Saline IV) + Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich
KEYNOTE 029	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 03/2014; geschätz- te Dauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + PegIFN-2b 1,2 oder 3 µg/kg s.c.; einmal pro Woche in jedem 6- Wochen-Zyklus <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 054	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 05/2015; geschätz- te Dauer ca. 36 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus für bis zu einem Jahr <u>Kontrollarm:</u> Placebo i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus für bis zu einem Jahr

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war					
MASTERKEY 265	nein	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: ca. 45 Monate	<u>Phase 1b</u> <u>Interventionsarm:</u> Vor Studienbeginn: Talimogene laherparepvec als Monotherapie für zwei Zyklen (Zyklus 1: Woche -5; Zyklus 2: Woche -2) als intraläsionale Injektionen Studienbeginn (Zyklus 3): Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle zwei Wochen <u>Phase 3</u> <u>Interventionsarm I:</u> Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen
NCT02318771 ^c	ja	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014;	<u>Interventionsarm I:</u> Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy, Tag 1)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
				geschätz- te Dauer: 49 Monate	+ Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus) <u>Interventionsarm II:</u> Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy, Tag 1-5) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus) <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab i.v. (Tag 1) + Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v. <u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. + Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.
a: Die Beschreibung der Studienarme für die KEYNOTE 001 Studie beschränkt sich auf die randomisierten kontrollierten Melanom-Kohorten (B2 und D). AUC: Area under the curve; Gy: Gray; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PegIFN-2b: Pegylated Interferon Alfa-2b, p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-50 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in der Tabelle 4-50 ist der 01.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 001 – Kohorte B2	Nicht E1, E3
KEYNOTE 001 – Kohorte D	Nicht E3
KEYNOTE 002	Nicht E1, E3
KEYNOTE 022	Nicht E2, E3
KEYNOTE 029	Nicht E2, E3
KEYNOTE 054	Nicht E1, E2, E3
MASTERKEY 265	Nicht E2, E3
NCT02318771	Nicht E2, E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention	

Tabelle 4-52: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 001 – Kohorte B2	Nicht E1
KEYNOTE 002	Nicht E1
KEYNOTE 006	Nicht E2
KEYNOTE 022	Nicht E2, E3
KEYNOTE 029	Nicht E3
KEYNOTE 054	Nicht E1, E2, E3
MASTERKEY 265	Nicht E2, E3
NCT02318771	Nicht E2, E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.05.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library auf der DIMDI-Plattform beziehungsweise auf der „Wiley Online Library“ durchgeführt.

Die Suche nach Pembrolizumab 10 mg/kg versus Ipilimumab 3 mg/kg ergab 154 potentielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 25) wurden die verbleibenden 129 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in 4.2.2 (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 126 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 3 Publikationen erfüllten zwei Publikationen nicht die Einschlusskriterien (Abbildung 5). Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es bleibt somit eine Publikation, die sich auf eine relevante Studie beziehen.

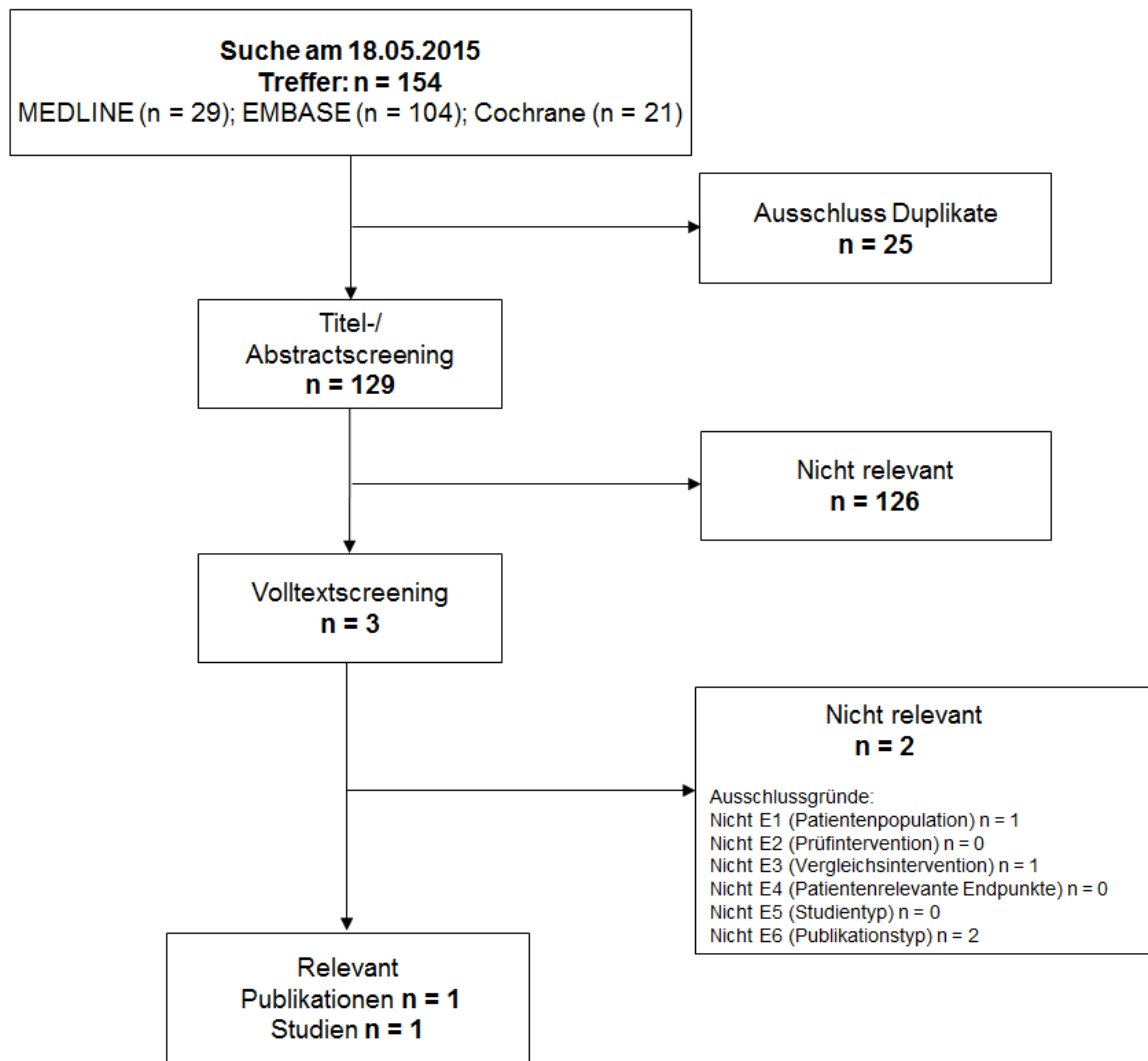


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)

Die Suche nach Pembrolizumab 2 mg/kg versus Pembrolizumab 10 mg/kg ergab 154 potentielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 25) wurden die verbleibenden 129 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in der Tabelle 4-2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 125 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 4 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 6). Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

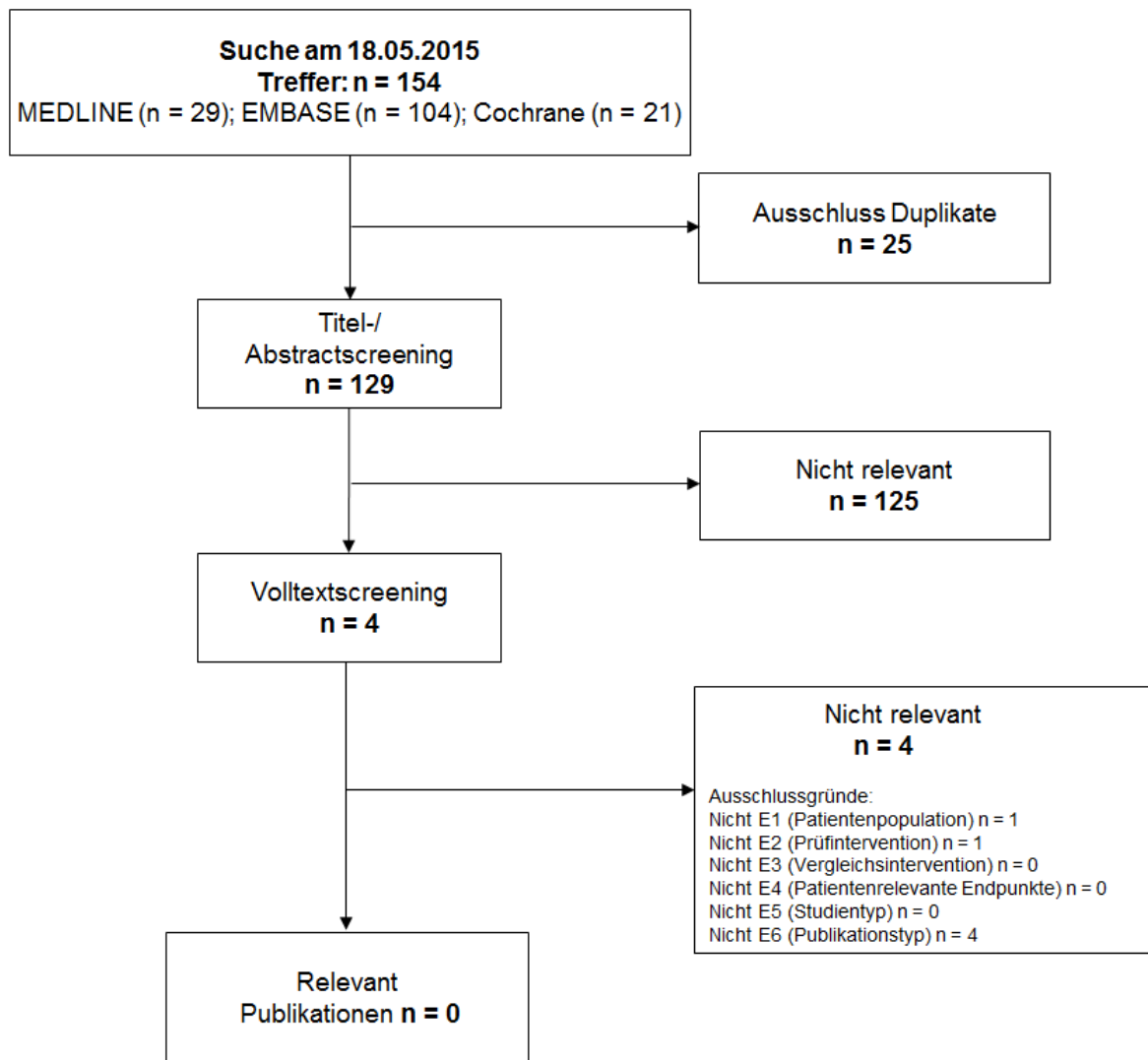


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche nach Pembrolizumab 10 mg/kg versus Ipilimumab 3 mg/kg erfolgte am 19.05.2015 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Es lag eine relevante Studie zu Pembrolizumab 10 mg/kg vor (siehe Tabelle 4-53). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-53: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
KEYNOTE 006	ClinicalTrials.gov (25) EU Clinical Trials Register (26) ICTRP Search Portal (27) PharmNet.Bund (28)	ja	ja	abgebrochen ^b Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Auf Empfehlung des Datensicherheitskomitees wurde die Studie aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimsanalyse II (Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab) vorzeitig beendet.				

Die Suche nach Pembrolizumab 2 mg/kg versus Pembrolizumab 10 mg/kg erfolgte am 19.05.2015 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Es lag eine relevante Studie zu Pembrolizumab 2 mg/kg vor (siehe Tabelle 4-54). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
KEYNOTE 001 (Kohorte D)	ClinicalTrials.gov (36)	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in der Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 ist der 19.05.2015.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-55: Studienpool – RCT für indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 006 ^d	ja	ja	nein	ja (24)	ja (25), (26), (27), (28)	ja (29), (30)
KEYNOTE 001 ^e (Kohorte D)	ja	ja	nein	ja (37)	ja (36)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Identifiziert durch die Suche von Pembrolizumab 10 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG. e: Identifiziert durch die Suche von Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 006	- RCT - Phase III - parallel - multizentrisch - offen - aktivkontrolliert	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 277) Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen ^a (N = 279) Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 278)	Screening 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Behandlung mit Ipilimumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des	87 Zentren in 16 Ländern: USA (20), Deutschland (5), Frankreich (11), Großbritannien (8), Spanien (6), Australien (7), Österreich (4), Kanada (4), Chile (4), Belgien (3), Kolumbien (3), Israel (3), Norwegen (3), Schweden (3), Neuseeland (2), Niederlande (1) Beginn: 29 August 2013 Datenschnitte: 03 September	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheits-symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Patienten Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt etwa 27 Monate. Überlebensnach- beobachtung: alle drei Monate	2014 ^b 03 März 2015 ^c	
KEYNOTE 001: Kohorte D ^d	- RCT - Phase Ib - multizentrisch - parallel - offen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht oder mit einem BRAF-/MEK- Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind	Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 51) Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N = 52)	Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes. Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt etwa 64 Monate.	Studienzentren: USA (9), Frankreich (1), Australien (2), Kanada (1) Rekrutierung: 09.12.2012- 11.01.2013 Datenschnitt: 18 April 2014 Die Studie ist noch laufend; finaler Studienbericht: Q4 2015	Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, unerwünschte Ereignisse
a: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt b: Interimsanalyse I: geplant nach 260 Ereignissen („Krankheitsprogression“ oder „Tod“); Mindestzeit für die Nachbeobachtung: sechs Monate. c: Interimsanalyse II: geplant nach 290 Todesfällen; Mindestzeit für die Nachbeobachtung; zwölf Monate. Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studienabbruchkriterium). d : Für den indirekten Vergleich relevante Kohorte: Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase.						

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen KEYNOTE 001 Studie (Kohorte D) – Indirekte Vergleiche

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Pembrolizumab 10 mg/kg KG	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Ipilimumab 3 mg/kg KG als 90-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zu vier Infusionen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	<u>Vorbehandlung mit:</u> Chemotherapie BRAF Inhibitoren MEK Inhibitoren Immuntherapie <u>Begleitmedikationen,</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen:</u> während der Screening- und Behandlungsphase: • Antineoplastische Chemotherapie • Biologika • Strahlentherapie • Immuntherapien einschließlich Kortikosteroiden, ausgenommen für die Behandlung der immunbezogenen unerwünschten Ereignissen, aufgetreten während der Studie Lebendimpfstoffen
KEYNOTE 001: Kohorte D ^a	Pembrolizumab 2 mg/kg als 30- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes.	Pembrolizumab 10 mg/kg als 30- minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes.	<u>Vorbehandlung mit:</u> Chemotherapien Immuntherapien BRAF Inhibitoren MEK Inhibitoren <u>Begleitmedikationen,</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen:</u> während der Behandlungsphase: Antineoplastische biologische Therapien Chemotherapien

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Pembrolizumab 10 mg/kg KG	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Immuntherapien Lebendimpfstoffen
a: Für den indirekten Vergleich relevante Kohorte: Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase.			

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation KEYNOTE 006 – Indirekte Vergleiche

Studie KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N=277	Ipilimumab 3 mg/kg KG N =278
Geschlecht, n (%)		
Männlich	174 (62,8)	162 (58,3)
Weiblich	103 (37,2)	116 (41,7)
Alter (Jahre)		
Mean (SD)	61,2 (13,6)	59,9 (14,2)
Median (Spannweite)	63 (22-89)	62 (18-88)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	271 (97,8)	272 (97,8)
Nicht-Weiß	5 (1,8)	6 (2,2)
Fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus ^a , n (%)		
0	189 (68,2)	188 (67,6)
1	88 (31,8)	90 (32,4)
Tumorstadium ^b , n (%)		
III	1 (0,4)	2 (0,7)
IIIA	0 (0,0)	1 (0,4)
IIIB	2 (0,7)	1 (0,4)
IIIC	6 (2,2)	9 (3,2)
IV	268 (96,8)	265 (95,3)
Ausmaß der Metastasierung ^c , n (%)		
M0	9 (3,2)	14 (5,0)
M1	4 (1,4)	5 (1,8)
M1A	34 (12,3)	30 (10,8)
M1B	41 (14,8)	52 (18,7)
M1C	189 (68,2)	177 (63,7)
BRAF-V600-Status, n (%)		
Mutiert	97 (35,0)	107 (38,5)
Wildtyp	178 (64,3)	170 (61,2)
nicht bestimmt	2 (0,7)	1 (0,4)
Tumorgroße zur Baseline (mm) ^d		
Mean (SD)	81 (70,3)	80,4 (78,0)
Median (Spannweite)	61,7 (11-554)	55,2 (10-465)

Studie KEYNOTE 006	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N=277	Ipilimumab 3 mg/kg KG N =278
Baseline LDH-Werte, n (%)		
normal	175 (63,2)	178 (64,0)
erhöht [$\geq 110\%$ ULN]	98 (35,4)	91 (32,7)
Fehlend	4 (1,4)	9 (3,2)
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	27 (9,7)	28 (10,1)
Nein	247 (89,2)	249 (89,6)
Fehlend	3 (1,1)	1 (0,4)
PD-L1 Expression ^c , n (%)		
Positiv	221 (79,8)	225 (80,9)
Negativ	54 (19,5)	47 (16,9)
Fehlend	2 (0,7)	6 (2,2)
Vorbehandlung mit systemischen Therapien ^f , n (%)		
Nein	185 (66,8)	181 (65,1)
Ja	91 (32,9)	97 (34,9)
Art der systemische Therapie ^g , n (%)		
BRAF/MEK-Inhibitor, n (%)	45 (16,2)	56 (20,1)
Chemotherapie, n (%)	41 (14,8)	29 (10,4)
Immunotherapie, n (%)	7 (2,5)	12 (4,3)
a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich b: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Melanom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet. c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase d: Daten zur Tumorgröße zur Baseline lagen im 10 mg/kg KG Pembrolizumab-Arm für 240 Patienten und im 3 mg/kg KG Ipilimumab-Arm für 244 Patienten vor. e: PD-L1 positiv ist definiert als Allred Proportion Score (APS) von ≥ 2 und PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1 f: Ein Patient erhielt Pembrolizumab als Drittlinientherapie. g: Vorangegangene systemische Therapie für fortgeschrittenes Melanom BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; mm: Milimeter; PD-L1: Ligand für programmed cell death 1 (PD-1); ULN: upper limit of normal; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation KEYNOTE 001 (Kohorte D) – Indirekte Vergleiche

	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen N = 51	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen N = 52
Geschlecht, n (%)		
Männlich	32 (62,7)	31 (59,6)
Weiblich	19 (37,3)	21 (40,4)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,4 (10,4)	57,0 (13,1)
Median (Spannweite)	60,0 (35-80)	59,5 (26-78)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	50 (98,0)	49 (94,2)
Nicht-Weiß	1 (2,0)	3 (5,8)
ECOG-Leistungsstatus ^a, n (%)		
0	41 (80,4)	46 (88,5)
1	10 (19,6)	6 (11,5)
Ausmaß der Metastasierung ^b, n (%)		
M0	1 (2,0)	0 (0,0)
M1A	6 (11,8)	2 (3,8)
M1B	12 (23,5)	8 (15,4)
M1C	32 (62,7)	42 (80,8)
BRAF-V600-Status, n (%)		
mutiert	20 (39,2)	16 (30,8)
Wildtyp	31 (60,8)	36 (69,2)
Baseline LDH-Werte, n (%)		
normal	30 (58,8)	35 (67,3)
erhöht [$\geq 110\%$ ULN]	21 (41,2)	15 (28,8)
fehlend	0 (0,0)	2 (3,8)
Vorbehandlung mit systemischen Therapien, n (%)		
0	23 (45,1)	29 (55,8)
1	17 (33,3)	15 (28,8)
2	10 (19,6)	8 (15,4)
3 oder mehr	1 (2,0)	0 (0,0)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n(%)		
ja	1 (2,0)	5 (9,6)
nein	49 (96,1)	47 (90,4)
fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)

a: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
b: Stadium der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszeralen Metastasen, jede Fernmetastase
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; LDH: Laktatdehydrogenase; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine laufende, multizentrische, offene Phase-Ib-Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte D untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind. Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte D erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 51) oder Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 52)). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden.

Die Studie KEYNOTE 006 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, unverblindete, Phase-III-Zulassungsstudie mit drei parallelen Studienarmen (N = 834). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0, 1), PD-L1-Wert (positiv, negativ) und nach Vorbehandlung mit systemischen Therapie (ja, nein) in drei Studienarme: Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 277), Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen (N = 279), Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 278). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die relevante Studienarme: Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen. Die in die Studie KEYNOTE 006 eingeschlossenen vorbehandelten Patienten durften nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sein. Die primären Studienendpunkte sind das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; patientenrelevante weitere Endpunkte sind die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse.

Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (03.03.2015) beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium). Die Patienten werden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit nachbeobachtet. Die finale Analyse ist nach 435 Todesfällen geplant (geschätzte Nachbeobachtungszeit 21 Monate). Es wird erwartet, dass der Studienbericht der finalen Analyse im ersten Quartal 2017 verfügbar sein wird (17).

Die KEYNOTE 006 ist eine Phase-III-Studie, die KEYNOTE 001 dagegen eine Phase-Ib-Studie. Beide Zulassungstudien sind allerdings randomisierte kontrollierte Studien. In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind, eingeschlossen. Darüber hinaus sind die beiden Studien in Studiendauer, Intervention und berichteten Endpunkten vergleichbar. Im Gegensatz zur KEYNOTE 006 wurde in der KEYNOTE 001 keine Lebensqualität und Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLC-C30 bzw. EQ-5D erhoben.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 006	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 001 – Kohorte D	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die KEYNOTE 006-Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde

Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für KEYNOTE 006 Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die KEYNOTE 001 Studie war eine offene Studie; Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die KEYNOTE 001 Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamtüberleben	Krankheits-symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 001	ja	nein	nein	ja
KEYNOTE 006	ja	ja	ja	ja

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

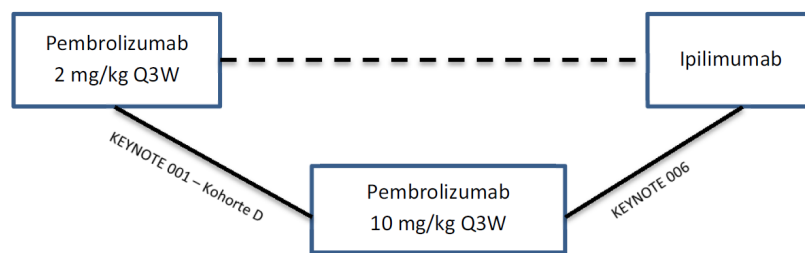
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen	Ipilimumab 3 mg/kg KG
1	KEYNOTE 001	•	•	
1	KEYNOTE 006		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



4.3.2.1.3.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 001	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.
KEYNOTE 006	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 001 – Kohorte D	niedrig	nein	ja ^a	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 006	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: All-Patient-as-Treated-Population (APaT)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl bei der KEYNOTE 001 Studie als auch der KEYNOTE 006 Studie handelt es sich um offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben (33)

Für Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben innerhalb der All-Patients-as-Treated-Population (APaT; alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Diese Population stimmt zu mehr als 99 % mit dem randomisierten Analyse-Set überein (randomisiertes Analyse-Set: 104 Patienten; APaT: 103 Patienten). Alle Todesfälle wurden in der Analyse berücksichtigt, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Studie oder nach Studienende eingetreten war.

In der KEYNOTE 006 Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkten lagen in beiden Studien nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da zudem geeignete Methoden zur Berücksichtigung unterschiedlicher Beobachtungsdauern verwendet wurden, wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Analysemodell	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Vergleich ^a	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)								
Adjustierung I ^b	50	n/a	50	n/a			0,60 [0,32; 1,15]	0,124
Adjustierung II ^c	50	n/a	52	n/a			0,76 [0,41; 1,43]	0,401
Keine Adjustierung	51	n/a	52	n/a			0,81 [0,44; 1,50]	0,508
KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^d								
Adjustierung I ^b			270	n/a	268	n/a	1,56 [1,18; 2,08]	< 0,01
Adjustierung II ^c			274	n/a	277	n/a	1,44 [1,09; 1,90]	0,011
Keine Adjustierung			277	n/a	278	n/a	1,45 [1,10; 1,91]	< 0,01
KEYNOTE 006 – IA I (Datenschnitt: 03.09.2014)^d								
Keine Adjustierung			277	n/a	278	n/a	1,79 [1,28; 2,50]	< 0,001
a: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg bzw. Ipilimumab 3 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg b: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Viszerale Erkrankung (Ja, Nein), Hirnmetastasen (Ja, Nein)) und LDH-Wert zur Baseline. c: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Viszerale Erkrankung (Ja, Nein) und Hirnmetastasen (Ja, Nein)) d: stratifizierte Analyse nach ECOG-Leistungsstatus (0, 1), PD-L1-Expression (positiv, negativ) und Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja, nein) n/a: nicht verfügbar (not available), da mediane Überlebenszeit nicht erreicht wurde								

Für die Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie (Datenschnitt: 18.04.2014) zeigt sich für das Gesamtüberleben unabhängig vom verwendeten Analysemodell kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen. Für die KEYNOTE 006 ergibt sich unabhängig vom verwendeten Analysemodell sowohl zum Zeitpunkt der Interimsanalyse I (Datenschnitt: 03.09.2014) als auch bei der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015,

Database Lock: 18.05.2015) ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-65).

Die Modelle adjustiert nach den Variablen Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Viszerale Erkrankung, Hirnmetastasen und LDH-Wert zur Baseline bieten dabei die beste Modellanpassung (KEYNOTE 001 Studie: AIC = 363,30; KEYNOTE 006 Studie: AIC = 1575,98) und sind damit am geeignetsten für den indirekten Vergleich.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus indirektem Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)

Analysemodelle der Einzelstudien / Verwendete Studien	Hazard Ratio ^a	95 %-KI	p-Wert
Adjustierung I ^b			
KEYNOTE 001, KEYNOTE 006 (IA II)	0,39	[0,19; 0,78]	< 0,01
Adjustierung II ^c			
KEYNOTE 001, KEYNOTE 006 (IA II)	0,53	[0,27; 1,06]	0,071
Keine Adjustierung			
KEYNOTE 001, KEYNOTE 006 (IA II)	0,56	[0,29; 1,09]	0,089
KEYNOTE 001, KEYNOTE 006 (IA I)	0,45	[0,23; 0,91]	0,026
a: Bucher-Methode b: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Viszerale Erkrankung (Ja, Nein), Hirnmetastasen (Ja, Nein)) und LDH-Werte zur Baseline. c: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Viszerale Erkrankung (Ja, Nein) und Hirnmetastasen (Ja, Nein) IA: Interimsanalyse			

Aus dem indirekten Vergleich ergibt sich unabhängig vom verwendeten Analysemodell in den Einzelstudien für Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben. Das Risiko zu Versterben ist dabei unter Pembrolizumab rund 50 % geringer als unter Ipilimumab. Unter Anwendung der am besten angepassten Modelle (adjustiert nach den Variablen Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Viszerale Erkrankung, Hirnmetastasen und LDH-Wert zur Baseline) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-66).

Eine Überprüfung der Konsistenz entfällt, da keine direkt vergleichenden Studien von Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg identifiziert werden konnten.

4.3.2.1.3.1.2 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 001	Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UE. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschte Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse^a
KEYNOTE 006	Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UE. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschte Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse^a
a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5 und Gesamtrate) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; APaT: All Patients as Treated; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 001 – Kohorte D	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig ^b
KEYNOTE 006	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig ^b
*APaT Population						
b: Aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Berücksichtigung unterschiedlicher Beobachtungsdauern wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse in KEYNOTE 001 und KEYNOTE 006 wurden alle Ereignisse unter Behandlung mit Pembrolizumab und Ipilimumab inklusive einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 90 Tage) von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft, da geeignete statistische Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen, eingesetzt werden (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses). Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ verletzt sein. Da jedoch der Großteil der ersten unerwünschten Ereignisse vor diesem Studienabbruchkriterium stattfand, führt dies zu einer vernachlässigbaren Verzerrung der Ergebnisse.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Vergleich ^a	
	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	0,3 [0,1; 0,7]	52	0,1 [0,1; 0,3]			0,89 [0,60; 1,31]	0,546
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	0,4 [0,2; 0,5]	256	0,4 [0,3; 0,5]	1,16 [0,97; 1,39]	0,101
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	n/a	52	18,0 [6,4; n/a]			0,72 [0,37; 1,40]	0,339
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	16,7 [16,7; n/a]	256	n/a	1,68 [1,20; 2,35]	0,003
Unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	n/a	52	n/a			n/a	n/a
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	15,9 [10,3; n/a]	256	n/a	1,77 [1,29; 2,43]	<0,001
Studien- abbruch aufgrund von unerwünschte n Ereignissen	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	n/a	52	n/a			0,41 [0,08; 2,09]	0,281
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	n/a	256	n/a	2,11 [1,19; 3,72]	0,011
Immun- vermittelte unerwünschte Ereignissen	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	n/a [9,5; n/a]	52	n/a			1,91 [0,85; 4,34]	0,119
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	8,7 [5,9; 13,1]	256	n/a [2,4; n/a]	1,93 [1,43; 2,59]	<0,001

	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Vergleich^a	
	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Immun- vermittelte unerwünschte Ereignissen, CTCAE Grad 3-5	KEYNOTE 001 – Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014)							
	51	n/a	52	n/a			n/a	n/a
	KEYNOTE 006 – IA II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015)^b							
			277	n/a	256	n/a	3,99 [1,99; 7,99]	<0,001
a: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg bzw. Ipilimumab 3 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg b: stratifizierte Analyse nach ECOG-Leistungsstatus (0, 1), PD-L1-Expression (positiv, negativ) und Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja, nein) n/a: nicht verfügbar (not available)								

Für die Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie (Datenschnitt: 18.04.2014) zeigt sich für Unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) Studie ergibt sich für Unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Für die Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie (Datenschnitt: 18.04.2014) zeigt sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) Studie ergibt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Aufgrund der geringen Ereignisszahl in der KEYNOTE 001 Studie konnte kein Effektschätzer für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5 ermittelt werden. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) Studie ergibt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, CTCAE Grad 3-5 einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Für die Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie (Datenschnitt: 18.04.2014) zeigt sich sich hinsichtlich der Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) ergibt für

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Für die Kohorte D der KEYNOTE 001 Studie (Datenschnitt: 18.04.2014) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignis statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) ergibt für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Aufgrund der geringen Ereignisszahl in der KEYNOTE 001 Studie konnte kein Effektschätzer für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignissen, CTCAE Grad 3-5 ermittelt werden. Für die KEYNOTE 006 (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) Studien ergibt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Immunvermittelte unerwünschte Ereignissen, CTCAE Grad 3-5 ein statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus indirektem Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg)

Endpunkt	Vergleich / Herangezogene Studien	Hazard Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	0,76 [0,50; 1,17]	0,217
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	0,43 [0,20; 0,91]	0,027
Unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	n/a	n/a
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	0,19 [0,03; 1,09]	0,063
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	0,99 [0,42; 2,37]	0,988
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	KEYNOTE 001 KEYNOTE 006 (IA II)	n/a	n/a
a: Bucher-Methode n/a: nicht verfügbar (not available), da aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Effektschätzer ermittelt werden konnte			

In den indirekten Vergleich werden die beiden Studien KEYNOTE 001 (Kohorte D) und KEYNOTE 006 eingeschlossen. Die beiden Populationen sind hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika hinreichend vergleichbar.

Aus dem indirekten Vergleich ergibt sich für Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab ein statistisch signifikanter Vorteil bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für Unerwünschte Ereignisse gesamt und Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab. Bei immunvermittelte unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab. Für unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5 und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5 konnte im indirekten Vergleich aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Effektschätzer ermittelt werden (Tabelle 4-70).

Eine Überprüfung der Konsistenz entfällt, da keine direkt vergleichenden Studien von Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg identifiziert werden konnten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für den indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab mittels indirekten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001. Als Brückenkompator wird dabei Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg alle drei Wochen genutzt. Ziel des für diese Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleichs ist es, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit von Pembrolizumab 2 mg/kg gegenüber Ipilimumab 3 mg/kg bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind.

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine, multizentrische, offene Phase-Ib-Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte D untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind. Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte D erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen (N = 51) oder Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen (N = 52)). Eine Beschreibung der

Studiencharakteristika der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 findet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-75 entnommen werden.

Tabelle 4-75: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab – indirekter Vergleich (Studien: KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001)

Endpunkt	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
	Hazard Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben ^b	0,39 [0,19; 0,78]	< 0,01
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,76 [0,50; 1,17]	0,217
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,43 [0,20; 0,91]	0,027
Unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	n/a	n/a
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0,19 [0,03; 1,09]	0,063
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,99 [0,42; 2,37]	0,988
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3-5	n/a	n/a
a: Bucher-Methode, basierend auf den KEYNOTE 006 Ergebnissen der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015, Database Lock: 18.05.2015) und den KEYNOTE 001 Ergebnissen der Kohorte D (Datenschnitt: 18.04.2014) b: Modell adjustiert nach Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0, 1), Vorliegen einer viszeralen Erkrankung (Ja, Nein), Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja, Nein)) und LDH-Werte zur Baseline (normal, erhöht). n/a: nicht verfügbar (not available), da aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Effektschätzer ermittelt werden konnte.		

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,78]; p < 0,01). Die Robustheit des Ergebnisses wurde in drei Sensitivitätsanalysen untersucht und bestätigt.

Unerwünschte Ereignisse

Trotz einer wesentlich längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigt sich im indirekten Vergleich in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,20; 0,91]; p = 0,027). Bei den

Kategorien unerwünschte Ereignisse gesamt und Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab; bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein Unterschied. Wegen der geringen Ereigniszahlen konnte kein Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3-5 und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3-5 ermittelt werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird sowohl auf Grundlage eines direkten als auch eines indirekten Vergleiches vorgenommen.

Die zulassungsrelevante Studie für das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet ist die KEYNOTE 006 (Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg). Diese Zulassungsstudie ist aus folgenden Gründen für den direkten Vergleich bei der vorliegenden Fragestellung relevant und deshalb in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen:

- Die Studie KEYNOTE 006 wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium).
- Während des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet aufgrund der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 auf nicht-vorbehandelte Patienten erweitert.
- Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) begründet im Bewertungsbericht für Pembrolizumab die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung von 2 mg/kg anhand der Ergebnisse der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002. In diesen Studien zeigt sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab kein Unterschied zwischen den Dosisregimen 2 mg/kg und 10 mg/kg (17).
- Die qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 006 entspricht abgesehen von der Dosierung in allen Einschlusskriterien einer bewertungsrelevanten Studie für die vorliegende Fragestellung. Der Anteil der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt unter 20 %.

Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

die Verträglichkeit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind, zu untersuchen.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab mittels indirekten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001. Als Brückenkompator wird dabei Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg alle drei Wochen genutzt. Ziel der für diese Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleichs ist es, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit von Pembrolizumab 2 mg/kg gegenüber Ipilimumab 3 mg/kg bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind, darzustellen.

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine, multizentrische, offene Phase-Ib-Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte D untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind. Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte D erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen (N = 51) oder Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen (N = 52)).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

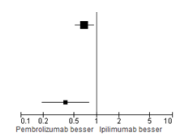
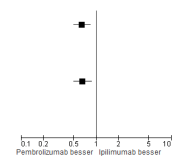
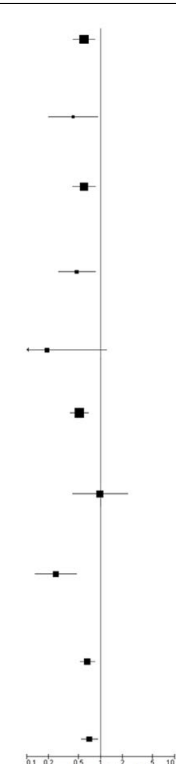
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4-76):

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Ipilimumab

	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusatz- nutzens
Endpunkt				
Mortalität				
Gesamtüberleben	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Hazard Ratio 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,008 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 68,4 % vs. 58,2 %	erheblich		Hinweis
	Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio 0,39 [0,19; 0,78]; p < 0,01			
Morbidität				
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Woche 12)	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Diarrhö: Hazard Ratio: 0,65 [0,50; 0,86]; p = 0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio: 0,66 [0,50; 0,85]; p = 0,002	gering		Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion (Woche 12)	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006): Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen.		kein Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,60 [0,43; 0,84]; p = 0,003 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: 84 (30,3%) bei 168 Tagen vs. 81(31,6%) bei 63 Tagen	gering		Hinweis
	Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,43 [0,20; 0,91]; p = 0,003			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,60 [0,42; 0,87]; p = 0,007 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 69 (24,9%) bei 168 Tagen vs. 68 (26,6%) bei 63 Tagen	gering		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,48 [0,27; 0,84]; p = 0,011 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 32 (11,6%) bei 168 Tagen vs. 33 (12,9%) bei 63 Tagen	gering		
	Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,19 [0,03; 1,09]; p = 0,063			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,52 [0,39; 0,70]; p = <0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 117 (42,2%) bei 168 Tagen vs. 111 (43,4%) bei 63 Tagen	beträchtlich		
	Indirekter Vergleich ^b (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006): Hazard Ratio: 0,99 [0,42; 2,37]; p = 0,988			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,25 [0,13; 0,50]; p = <0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 22 (7,9%) bei 168 Tagen vs. 34 (13,3%) bei 63 Tagen	beträchtlich		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,67 [0,53; 0,85]; p = 0,001 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 172 (62,1%) bei 168 Tagen vs. 158 (61,7%) bei 63 Tagen	gering		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^c	Direkter Vergleich ^a (KEYNOTE 006) Hazard Ratio: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,006 Patienten mit Ereignis und mediane Behandlungsdauer: : 168 (60,6%) bei 168 Tagen vs. 135 (52,7%)	gering		
a: Direkter Vergleich - Zulassungsstudie KEYNOTE 006: Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen b: Indirekter Vergleich - Zulassungsstudien KEYNOTE 006 vs. KEYNOTE 001: Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen c: Indirekter Vergleich wegen der geringen Anzahl der Ereignisse in der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 nicht durchführbar CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm.				

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6, 7). Insofern sind die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs von besonderer Bedeutung:

- Im direkten Vergleich zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,52; 0,91]; $p = 0,008$). Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (68,4 % vs. 58,2 %).
- Im indirekten Vergleich zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab (HR = 0,39; KI [0,19; 0,78]; $p < 0,01$). Die Robustheit des Ergebnisses wurde in drei Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierungsempfehlung wird von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) anhand der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit der Dosisregime 2 mg/kg und 10 mg/kg in klinischen Studien begründet (17).
- Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten Patientenpopulationen kann über die Gesamtstudienresultate der KEYNOTE 006 quantifiziert werden.
- Es ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen hinweg, die gemäß der VerfO des G-BA durchgeführt wurden.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Krankheitssymptomatik

In der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet („nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten“) stellt eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter einer Therapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms bereits einen Erfolg dar.

- Im direkten Vergleich zeigt sich in der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66, 95 %-KI: [0,50; 0,85], p = 0,002; Diarrhö: HR = 0,65, 95 %-KI: [0,50; 0,86], p = 0,002).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 184), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt **Krankheitssymptomatik** ein **Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen** bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von mit Immuntherapien assoziierten unerwünschten Ereignissen ist generell für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom von Bedeutung, da aufgrund des Wirkprinzips sämtliche Organsysteme negativ beeinflusst werden können.

- Im direkten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage) in sieben Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.
- Im indirekten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist generell als niedrig zu bewerten.
- Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten Patientenpopulationen können über die Gesamtstudienresultate der KEYNOTE 006 quantifiziert werden.
- Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt zugunsten von Frauen zu beobachten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 184), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „*Verminderung der Nebenwirkung*“ vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis** auf **Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß** bei nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten.

Gesamtfazit

Aus den vorgelegten Analysen zeigen sich ein Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, ein Anhaltspunkt auf geringen Zusatznutzen in der Krankheitssymptomatik sowie ein Hinweis auf Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab für das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten G-BA relevanten Patientenpopulationen („nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“) kann über die Gesamtstudienresultate der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 quantifiziert werden.

Die dargestellten Daten belegen sowohl für mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten als auch für nicht vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab die wirksamere und besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, oder die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind.	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Zusätzlich zu der im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten, direkt vergleichenden Studie von Pembrolizumab 10 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg wird zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab für erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, unter Abschnitt 4.3.2.1 ein einfacher indirekter Vergleich nach Bucher (19) vorgelegt. Die dafür herangezogenen Studien sind randomisierte kontrollierte Studien; als Brückenkomparator wurde Pembrolizumab 10 mg/kg genutzt. Basierend auf den durchgeführten systematischen Literaturrecherchen ist dies der einzig mögliche Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab 2 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg. Die Studien sind in Population, Studiendauer, Intervention und berichteten Endpunkten vergleichbar und für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

KEYNOTE 006

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME 2015. Studienbericht P006: A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma.

Publikationen

- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2015;372(26):2521-32.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma - Supplementary Appendix. New England Journal of Medicine. 2015;372(26):2521-32.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in

Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01866319>. Zugriff am: 10.07.2015.

- EU Clinical Trials Register. 2013. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004907-10/DE>. Zugriff am 03.07.2015.
- ICTRP Search Portal. 2015. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB>. Zugriff am 03.07.2015.
- PharmNet.Bund. 2012. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>. Zugriff am 03.07.2015.

KEYNOTE 001

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME 2015. Studienbericht P001: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01295827>. Zugriff am: 10.06.2015.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-077, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms. 2014.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Stand: Juli 2015.
3. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Fachinformation YERVOY® (Ipilimumab). Stand: Juni 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? URL: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html_319159480.html. Zugriff am: 26.05.2015.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev. 3; 2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev. 4; 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
8. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration. 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie, Version 1.1. 2011.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
11. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
12. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
13. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom

Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.

14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.

15. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Allgemeine Methoden. Version 4.2; 2015. URL:

https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Zugriff am: 30.06.2015.

17. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report KEYTRUDA. 21. Mai 2015.

18. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0. 2014.

19. Bucher HC, H. GG, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.

20. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. Bmj. 2005;331(7521):897-900.

21. Glenny A, Altman D, Song F, Sakarovitch C, Deeks J, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technology Assessment. 2005;9(26).

22. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008;26(4):527-34.

23. Weide B, Elsasser M, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. British journal of cancer. 2012;107(3):422-8.

24. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht P006: A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. 2015.

25. ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). URL:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01866319>. Zugriff am: 10.07.2015.

26. EU Clinical Trials Register. 2013. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004907-10/DE>. Zugriff am: 03.07.2015.

27. ICTRP Search Portal. 2015. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB>. Zugriff am: 03.07.2015.

28. PharmNet.Bund. 2012. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. URL:

<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>. Zugriff am: 03.07.2015.

29. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521-32.
30. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma - Supplementary Appendix. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521-32.
31. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2375-90.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.; 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. Zugriff am: 28.04.2015.
33. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. Zugriff am: 26.06.2015.
34. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. Zugriff am: 29.04.2015.
35. EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1; 2015. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Zugriff am: 30.06.2015.
36. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01295827>. Zugriff am: 10.06.2015.
37. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht P001: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma. 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelSuche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24919313
2	FT=MELANOM?	101799
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96233
4	FT=SKIN , CANCER?	15250
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6749
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1071
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	543
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1446
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173574
14	CT D MELANOM?	88157
15	CT D SKIN NEOPLASM?	99140
16	14 OR 15	153597
17	13 OR 16	182741
18	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	78
19	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	10
20	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
21	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
22	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	21
23	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	3683
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3714
25	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	387130
26	RANDOMI %ED?/(TI; AB; TE; CT)	457942
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	180940
28	25 OR 26 OR 27	683188
29	17 AND 24	409

¹⁸ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
30	28 AND 29	29

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26263864
2	FT=MELANOM?	139175
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1781
4	FT=SKIN , CANCER?	33022
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35137
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7309
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	831
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1764
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	64
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	189442
14	CT D MELANOM?	129209
15	CT D SKIN NEOPLASM?	266576
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	367475
18	13 OR 17	386289
19	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	251
20	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	58
21	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
22	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
23	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	66
24	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	5808
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	5996
26	RANDOM?/(TI; AB)	987183
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	349950
28	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	158590
29	26 OR 27 OR 28	1205074
30	18 AND 25	921
31	29 AND 30	104

¹⁹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1142
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1223
3	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2288
4	skin neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2337
5	skin cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2321
6	skin tumor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371
7	skin carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	989
8	skin malignancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5363
10	Pembrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
11	Lambrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12	Keytruda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	MK-3475 or MK 3475 or MK3475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
14	SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	PD-1 or PD1 or (PROGRAMMED CELL DEATH 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	176
17	#9 and #16	21

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche zu Pembrolizumab 10 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24919313
2	FT=MELANOM?	101799
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96233
4	FT=SKIN , CANCER?	15250
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6749
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1071
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	543
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1446
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173574
14	CT D MELANOM?	88157
15	CT D SKIN NEOPLASM?	99140
16	14 OR 15	153597
17	13 OR 16	182741
18	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	78
19	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	10
20	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
21	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
22	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	21
23	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	3683
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3714
25	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	387130
26	RANDOMI %ED?/(TI; AB; TE; CT)	457942
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	180940
28	25 OR 26 OR 27	683188
29	17 AND 24	409

²⁰ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
30	28 AND 29	29

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26263864
2	FT=MELANOM?	139175
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1781
4	FT=SKIN , CANCER?	33022
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35137
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7309
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	831
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1764
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	64
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	189442
14	CT D MELANOM?	129209
15	CT D SKIN NEOPLASM?	266576
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	367475
18	13 OR 17	386289
19	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	251
20	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	58
21	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
22	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
23	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	66
24	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	5808
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	5996
26	RANDOM?/(TI; AB)	987183
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	349950
28	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	158590
29	26 OR 27 OR 28	1205074
30	18 AND 25	921
31	29 AND 30	104

²¹ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1142
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1223
3	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2288
4	skin neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2337
5	skin cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2321
6	skin tumor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371
7	skin carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	989
8	skin malignancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5363
10	Pembrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
11	Lambrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12	Keytruda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	MK-3475 or MK 3475 or MK3475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
14	SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	PD-1 or PD1 or (PROGRAMMED CELL DEATH 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	176
17	#9 and #16	21

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24919313
2	FT=MELANOM?	101799
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96233
4	FT=SKIN , CANCER?	15250
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6749
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1071
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	543
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1446
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173574
14	CT D MELANOM?	88157
15	CT D SKIN NEOPLASM?	99140
16	14 OR 15	153597
17	13 OR 16	182741
18	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	78
19	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	10
20	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
21	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
22	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	21
23	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	3683
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3714
25	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	387130
26	RANDOMI %ED?/(TI; AB; TE; CT)	457942
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	180940
28	25 OR 26 OR 27	683188
29	17 AND 24	409
30	28 AND 29	29

²² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26263864
2	FT=MELANOM?	139175
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1781
4	FT=SKIN , CANCER?	33022
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35137
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7309
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	831
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1764
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	64
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	189442
14	CT D MELANOM?	129209
15	CT D SKIN NEOPLASM?	266576
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	367475
18	13 OR 17	386289
19	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	251
20	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	58
21	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
22	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
23	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	66
24	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	5808
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	5996
26	RANDOM?/(TI; AB)	987183
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	349950
28	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	158590
29	26 OR 27 OR 28	1205074
30	18 AND 25	921
31	29 AND 30	104

²³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1142
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1223
3	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2288
4	skin neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2337
5	skin cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2321
6	skin tumor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371
7	skin carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	989
8	skin malignancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5363
10	Pembrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
11	Lambrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12	Keytruda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	MK-3475 or MK 3475 or MK3475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
14	SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	PD-1 or PD1 or (PROGRAMMED CELL DEATH 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	176
17	#9 and #16	21

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelSuche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma OR skin neoplasm) [Conditions] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Interventions]
Treffer	27

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma) [Condition] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	21

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	Pembrolizumab [Textfelder] ODER Lambrolizumab [Textfelder] ODER Keytruda [Textfelder] ODER MK-3475 [Textfelder] ODER MK3475 [Textfelder] ODER SCH-900475 [Textfelder] ODER SCH900475 [Textfelder] UND melanom? [Textfelder]
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche zu Pembrolizumab 10 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma OR skin neoplasm) [Conditions] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Interventions]
Treffer	27

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma) [Condition] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	21

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	Pembrolizumab [Textfelder] ODER Lambrolizumab [Textfelder] ODER Keytruda [Textfelder] ODER MK-3475 [Textfelder] ODER MK3475 [Textfelder] ODER SCH-900475 [Textfelder] ODER SCH900475 [Textfelder] UND melanom? [Textfelder]
Treffer	2

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma OR skin neoplasm) [Conditions] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Interventions]
Treffer	27

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma) [Condition] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	21

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	Pembrolizumab [Textfelder] ODER Lambrolizumab [Textfelder] ODER Keytruda [Textfelder] ODER MK-3475 [Textfelder] ODER MK3475 [Textfelder] ODER SCH-900475 [Textfelder] ODER SCH900475 [Textfelder] UND melanom? [Textfelder]
Treffer	2

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	S. Bagcchi	Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma	The Lancet. Oncology. 2014;15:e419.	Nicht E1, E3, E6
2)	Anonym	Pembrolizumab Superior to Ipilimumab in Melanoma	Cancer discovery. 2015;..	Nicht E2, E6
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E6: Publikationstyp				

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche zu Pembrolizumab 10 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	S. Bagcchi	Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma	The Lancet. Oncology. 2014;15:e419.	Nicht E1, E3, E6
2)	Anonym	Pembrolizumab Superior to Ipilimumab in Melanoma	Cancer discovery. 2015;..	Nicht E6
E1: Patientenpopulation; E3: Vergleichsintervention; E6: Publikationstyp				

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
3)	S. Bagcchi	Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma	The Lancet. Oncology. 2014;15:e419.	Nicht E1, E6
4)	Anonym	Pembrolizumab Superior to Ipilimumab in Melanoma	Cancer discovery. 2015;..	Nicht E2, E6
5)	O. Hamid, C. Robert, A. Ribas, J. D. Wolchok, F. S. Hodi, R. Kefford, A. M.	Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab-refractory (IPI-R) and IPI-naïve (IPI-N)	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:..	Nicht E6

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Joshua, W. J. Hwu, T. C. Gangadhar, A. Patnaik, P. Hersey, J. S. Weber, R. W. Joseph, K. Gergich, X. Li, P. Chun, S. Ebbinghaus, S. P. Kang, A. Daud	melanoma (MEL)		
6)	R. Kefford, O. Hamid, C. Robert, A. Ribas, J. D. Wolchock, F. S. Hodi, A. M. Joshua, W. J. Hwu, T. C. Gangadhar, A. Patnaik, P. Hersey, J. Weber, R. Joseph, K. Gergich, X. Li, P. Chun, S. Ebbinghaus, S. P. Kang, A. Daud	Randomized comparison of two doses of the antiprogrammed death-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab (IPI)-refractory and IPI-naïve melanoma	British Journal of Dermatology. 2014;171:44.	Nicht E6
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E6: Publikationstyp				

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
1)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E1, E3
2)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E2
3)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma	Nicht E2, E3
4)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Nicht E1, E3, E5
5)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001)	Nicht E3, E5
6)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy	Nicht E2, E3
7)	NCT02009449	A Phase I Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
8)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030)	Nicht E1, E3, E5
9)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	Nicht E3, E5
10)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)	Nicht E3
11)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and	Nicht E2, E3, E5

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Peginterferon	
12)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer	Nicht E1, E2, E3, E5
13)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022)	Nicht E2, E3
14)	NCT02180061	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041)	Nicht E3, E5
15)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
16)	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475	Nicht E1, E2, E3, E5
17)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma	Nicht E2, E3, E5
18)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer	Nicht E2, E3
19)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b	Nicht E1, E2, E3, E5
20)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma	Nicht E1, E3, E5
21)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	Nicht E1, E2, E3
22)	NCT02395627	Reversing Hormone Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification	Nicht E1, E2, E3
23)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	Nicht E2, E3, E5
24)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC)	Nicht E1, E2, E3, E5
25)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	Nicht E1, E2, E3, E5
26)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma	Nicht E1, E3, E5
27)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	Nicht E2, E3, E5
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E5: Studientyp			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche zu Pembrolizumab 10 mg/kg KG vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
1)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E1, E3
2)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IV M1c Melanoma	Nicht E2, E3
3)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Nicht E1, E2, E3, E5
4)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001)	Nicht E3
5)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy	Nicht E2, E3, E5
6)	NCT02009449	A Phase I Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
7)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030)	Nicht E1, E3, E5
8)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	Nicht E3, E5
9)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)	Nicht E3
10)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon	Nicht E2, E3, E5
11)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer	Nicht E1, E2, E3, E5
12)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022)	Nicht E2, E3
13)	NCT02180061	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041)	Nicht E2, E3, E5
14)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
15)	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475	Nicht E1, E2, E3, E5
16)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma	Nicht E2, E3, E5

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
17)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer	Nicht E2, E3
18)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b	Nicht E1, E2, E3, E5
19)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma	Nicht E1, E3, E5
20)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	Nicht E1, E2, E3
21)	NCT02395627	Reversing Hormone Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification	Nicht E1, E2, E3
22)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	Nicht E2, E3, E5
23)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC)	Nicht E1, E2, E3, E5
24)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	Nicht E1, E2, E3, E5
25)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma	Nicht E1, E3, E5
26)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	Nicht E2, E3, E5
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E5: Studientyp			

Suche zu Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
27)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E1
28)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E2
29)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma	Nicht E2, E3
30)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Nicht E1, E3, E5
31)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy	Nicht E2, E3, E5

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
32)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
33)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030)	Nicht E1, E3, E5
34)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	Nicht E3, E5
35)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)	Nicht E3
36)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon	Nicht E2, E3, E5
37)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer	Nicht E1, E2, E3, E5
38)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022)	Nicht E2, E3
39)	NCT02180061	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041)	Nicht E3, E5
40)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
41)	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475	Nicht E1, E2, E3, E5
42)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma	Nicht E2, E3, E5
43)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer	Nicht E2, E3
44)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b	Nicht E1, E2, E3, E5
45)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma	Nicht E1, E3, E5
46)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	Nicht E1, E2, E3
47)	NCT02395627	Reversing Hormone Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification	Nicht E1, E2, E3
48)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	Nicht E2, E3, E5
49)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC)	Nicht E1, E2, E3, E5
50)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	Nicht E1, E2, E3, E5
51)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-	Nicht E1, E3, E5

Ild. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma	
52)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	Nicht E2, E3, E5
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E5: Studientyp			

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. mit einem BRAF/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind: - Gesamtüberleben <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zur Behandlung mit Ipilimumab zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Gesamtüberlebens. - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zur Behandlung mit Ipilimumab zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Das Studienziel ist erreicht, sobald mindestens ein Pembrolizumab-Arm dem Ipilimumab-Arm hinsichtlich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei einer Interimsanalyse oder mindestens ein Pembrolizumab-Arm dem Ipilimumab-Arm hinsichtlich des Gesamtüberlebens entweder bei einer Interimsanalyse oder bei der finalen Analyse überlegen ist. Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind: - Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfsubstanzen - Gesamtansprechrates (ORR) - Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrates in der Biomarker positiven Subgruppe definiert durch PD-L1 Expression - Pharmakokinetisches Profil der Prüfsubstanzen Explorative Ziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht

		resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind: • Ansprechdauer • Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Ausgangswert mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen • Nutzens für den Patienten mittels EQ-5D Fragebogen • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben basierend auf den irRC (immune related Response Criteria) Kriterien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene, dreiarmlige Studie. Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie sind, wurden im Verhältnis 1:1:1 in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen • Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen • Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 01 am 24.05.2013</u> • Das Studienziel ist erreicht, wenn mindestens ein Pembrolizumab-Arm dem Ipilimumab-Arm hinsichtlich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei der Interimsanalyse 2 überlegen ist oder mindestens ein Pembrolizumab-Arm dem Ipilimumab-Arm hinsichtlich des Gesamtüberlebens entweder bei einer Interimsanalyse oder bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens überlegen ist. • Ergänzung eines dritten Studienarms, um zwei Dosierungsregime von Pembrolizumab vs. Ipilimumab zu testen. Patienten werden in einem 1:1:1 Verhältnis randomisiert: Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen, 10 mg/kg KG alle drei Wochen, Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen. • Patienten werden zu Studienbeginn auf PD-L1 Expression untersucht und gemäß ihrer PD-L1 Expression stratifiziert randomisiert. • Im Falle eines bestätigten vollständigen Ansprechens, lag es im Ermessen des Prüfarztes, ob ein Patient weiterhin die Studienbehandlung erhielt oder die Studienbehandlung basierend auf folgenden Richtlinien eingestellt wurde: Probanden, die ein bestätigtes vollständiges Ansprechen in zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen hatten und für mindestens sechs Wochen mit Pembrolizumab behandelt wurden, konnten die Behandlung mit Pembrolizumab nach dem Erhalt von mindestens zwei Dosen nach der Feststellung des vollständigen Ansprechens einstellen. Eine Behandlung mit Pembrolizumab kann bei Wiederauftreten der Krankheit erneut begonnen werden. • Information über BRAF-V600-Mutation wurde als Einschlusskriterium hinzugefügt. <u>Amendment 02 am 20. Februar 2014</u> • Der Zeitpunkt der Interimsanalyse wird präzisiert. • Studiendauer wird von 30 auf 27 Monate geändert.

		<u>Amendment 04 am 7. Januar 2015</u> Der Statistische Analyse Plan wird präzisiert und aktualisiert, damit die Studienergebnisse bei vorzeitigem Studienende wegen Überlegenheit von Pembrolizumab vs. Ipilimumab im laufenden Zulassungsverfahren berücksichtigt werden können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> - Histologisch gesicherte Diagnose eines nicht resezierbarem oder eines metastasierendem Melanom, welches nicht für eine lokale Therapie zugänglich ist: - Keine Diagnose des Uveal- oder Augenmelanoms haben. - Keine vorangegangene systemische Behandlung (außer adjuvante oder neoadjuvante Therapie) (First-Line) oder eine systemische Behandlung ihres Tumors (Second-Line). Rekrutierung der Erstlinien- oder der Zweitlinien-Therapie-Patienten auf ungefähr 387 Patienten (60% der gesamten Patienten) begrenzt; ist dieser Grenzwert für eine der beiden Gruppen erreicht ist, werden ausschließlich Patienten aus der anderen Gruppe eingeschlossen. - Test hinsichtlich Vorliegen einer BRAF-Mutation vor Studienbeginn (Patienten mit BRAF-V600E mutiertem Melanom können zuvor einen BRAF-Inhibitor als systematische Erstlinientherapie erhalten haben; es liegt im Ermessen des Prüfarztes, Patienten mit BRAF-V600E mutiertem Melanom, die zuvor keinen BRAF Inhibitor erhalten haben, für dieses Studie einzuschließen, wenn sie die folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllen: - LDH < Upper Limit of Normal - Keine ausgeprägte Symptomatik im Zusammenhang mit dem Tumor - Kein aggressiv fortschreitendes metastasierendes Melanom nach der Einschätzung des Prüfarztes ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 - Angemessene Organfunktion: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥1,500 /mcL - Blutplättchen: ≥100,000 /mcL - Hämoglobin: ≥9 g/dL oder ≥5.6 mmol/L - Serumkreatinin: ≤1.5 X Obergrenze des Normalwertes - Gesamt-Bilirubin: ≤1.5 X Obergrenze des Normalwertes <u>ODER</u> Direktes Bilirubin ≤ Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Gesamt-Bilirubin-Levels > 1.5 Obergrenze des Normalwertes - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2.5 X Obergrenze des Normalwertes <u>ODER</u> ≤ 5 X Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Lebermetastasen) - Internationale Normalisierte Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT): ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes, es sei denn der Patient erhält Antikoagulanzen, sofern PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der vorgesehenen Verwendung von Antikoagulanzen liegt. - Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes, es sei denn der Patient erhält Antikoagulanzen, sofern PT oder PTT innerhalb des

		therapeutischen Bereichs der vorgesehenen Verwendung von Antikoagulanzen liegt. 5. Tumorprobe vor der Randomisierung (im Archiv oder neue Biopsie), die für eine PD-L1 Beurteilung ausreichend ist. Patienten sind unabhängig vom PD-L1 Expressionslevel zur Studienteilnahme berechtigt, aber werden stratifiziert nach dem PD-L1 Expressionslevel (hohes oder niedriges PD-L1 Level) randomisiert. Patienten mit einer unzureichenden archivierten Probe können eine neue Biopsie erhalten und Patienten mit einer unzureichenden neuen Biopsie können nach Ermessen des Prüfarztes eine weitere Biopsie erhalten. 6. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest. 7. Weibliche Patienten, die seit > 18 Monaten nicht frei von Menstruation sind, keine Hysterektomie /Oophorektomie hatten oder nicht chirurgisch sterilisiert wurden, müssen bereit sein, hormonelle Verhütungsmethoden zu verwenden. 8. Einwilligung für zukünftige biomedizinische Forschung; Patient kann auch ohne diese Einwilligung an der Hauptstudie teilnehmen. 9. Mindestens eine messbare Läsion nach RECIST Kriterien. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Frühere Behandlung mit Ipilimumab, einem anderen anti-CTLA-4 Wirkstoff oder einem anti-PD-1, anti-PD-L1, oder anti-PD-L2 Wirkstoff. 2. Chemotherapie, radioaktive oder biologische Krebstherapie innerhalb der vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Patienten, bei denen eine Krebstherapie mehr als vier Wochen vorher verabreicht wurde und kein CTCAE Grad 1 oder besser bei den unerwünschten Ereignissen wiedererlangt werden konnte. 3. Patient ist derzeit in einer Studie mit einem Prüfpräparat 4. Antikrebstherapie während der Studie. 5. Patient ist auf einer systemischen Kortikosteroidtherapie innerhalb der Woche vor dem geplanten Termin für die erste Dosis der randomisierten Behandlung oder auf einer anderen Form der Immunsuppressiva-Behandlung. 6. Patient hat eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte (mit Ausnahme der Krankheit unter der Studienbehandlung) innerhalb der 5 Jahre vor der ersten Studienmedikation. Dies sollte adäquat behandelte Stufe 1 oder Stufe 2 Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Krebserkrankungen der Gebärmutter oder der Brust, oder andere in situ Krebserkrankungen ausschließen. Kürzere Intervalle können nach Absprache mit dem Sponsor berücksichtigt werden. 7. Patienten mit bekannten aktiven Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern sie stabil sind (kein Hinweis auf eine Progression durch MRI innerhalb der 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation), keine Hinweise auf neue oder vergrößerte Hirnmetastasen bestehen und ohne systemische Steroide seit mindestens zwei Wochen sind. 8. Patient, der zuvor eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung mit einem anderen monoklonalen Antikörper hatte. 9. Aktive Autoimmunerkrankung oder Autoimmunerkrankung bzw. Syndrom in der Vorgeschichte, welche systemische Steroide oder Immunsuppressiva erfordern. Patienten mit Weißfleckenkrankheit oder gelöstem Asthma im Kindesalter/Atopie bilden eine Ausnahme von dieser Regel. 10. Aktive Infektionen. 11. Bekannte Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus
--	--	--

		(HIV) 12. Aktive Virushepatitis B oder C 13. Vorgeschichte oder aktuelle Hinweise auf einen Zustand, eine Therapie oder Laborwertabweichungen, welche die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen, oder den Patienten nach Urteil des Prüfarztes als ungeeignet für die Studienteilnahme machen könnte. 14. Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 15. Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch 16. Schwangere oder stillende Frauen. 17. Patienten, die eine Behandlung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhielten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	87 Studienzentren in 16 Ländern: USA (20 Zentren), Frankreich (11 Zentren), Vereinigtes Königreich (8 Zentren), Australien (7 Zentren), Spanien (6 Zentren), Deutschland (5 Zentren), Kanada (4 Zentren), Österreich (4 Zentren), Chile (4 Zentren), Belgien (3 Zentren), Kolumbien (3 Zentren), Israel (3 Zentren), Norwegen (3 Zentren), Schweden (3 Zentren), Neuseeland (2 Zentren), Niederlande (1 Zentrum)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsarm</u> - Pembrolizumab 10 mg/kg KG: einmal alle zwei Wochen (+/- 2 Tage) als 30-minütige (-5 Min/+10 Min) intravenöse Infusion für bis zu 24 Monate. - Pembrolizumab 10 mg/kg KG: einmal alle drei Wochen (+/- 2 Tage) als 30-minütige (-5 Min/+10 Min) intravenöse Infusion für bis zu 24 Monate. Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. <u>Kontrollarm</u> - Ipilimumab 3 mg/kg KG als 90-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zu vier Infusionen Behandlung mit Ipilimumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 - Gesamtüberleben <u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> - Gesamtansprechrate definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 - Gesamtansprechrate (definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1), Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) und Gesamtüberleben in PD-L1 positiv exprimierten Subgruppe - Pharmakokinetik

	Erhebungsinstrumenten	<u>Explorative Zielkriterien:</u> 1. Ansprechdauer 2. EORTC QLQ-C30 in Woche 12 3. EuroQoL EQ-5D in Woche 12 4. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate basierend auf den irRC Kriterien (immune related response criteria) <u>Sicherheitszielkriterien:</u> Analyse unerwünschte Ereignisse Grad 3-5: - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-5 - Expositions-adjustierte Rate der Grad 3-5 unerwünschten Ereignisse Mehrstufiger Ansatz für die Analysen weiterer Sicherheitszielkriterien: Tier1: 1. Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie 2. Colitis (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie 3. Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 2), mögliche immunologische Ätiologie 4. Hyperthyreose und Hypothyreose (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie 5. Hauttoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie Tier 2: 1. Unerwünschte Ereignisse 2. Schwere unerwünschte Ereignisse 3. Beginn und Dauer des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-5 4. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse 5. Therapieassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse 6. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 7. Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis 8. Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis 9. Todesfälle 10. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) Tier 3: 1. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) 2. Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, EKG, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 01 am 24. Mai 2013</u> • Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde vom zum co-primären Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben geändert. Die Rationale dieser Änderung basiert auf dem Input der FDA und der Tatsache, dass Methoden zur Kontrolle für multiples Testen existieren. • Es wurde ein exploratives Ziel hinzugefügt, um das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Gesamtansprechrate

		basierend auf den irRC Kriterien zu bewerten. <u>Amendment 02 am 20. Februar 2014</u> Das primäre Ziel der Studie wurde entsprechend Amendment 01 angepasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt 215 Patienten pro Studienarm. Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen: 1) Gesamtüberleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 10-11 Monaten im Ipilimumab-Arm 2) HR = 0,70 (Pembrolizumab vs. Ipilimumab) 3) Rekrutierungszeitraum von 6 Monaten und mindestens 21 Monate Nachbeobachtungszeit 4) Dropout-Rate von 2 % in 12 Monaten 5) Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art (α): 2 % 6) Bei 300 Todesfällen und einem HR von 0,70 zwischen einem der beiden Pembrolizumab-Armen und dem Ipilimumab-Arm beträgt die Power 85 % Bei 180 Ereignissen für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und einem HR von 0,50 zwischen einem der beiden Pembrolizumab-Armen und dem Ipilimumab-Arm beträgt die Power 95 % (einseitiger Test, $\alpha = 0,2$ %).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse I: - Analyse der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben (Datenschnitt: 03.09.2014) - Vorzeitiger Studienabbruch bei Unterlegenheit im Gesamtüberleben unter einem der beiden Pembrolizumab-Armen vs. dem Ipilimumab-Arm und falls das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nicht die präspezifizierte Wirksamkeitsschwelle vs. Ipilimumab in mindestens einen der beiden Pembrolizumab-Armen erreicht. - Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab. - Fehler 1. Art: 2,5% (adäquate Verfahren für multiple Testen werden angewandt) Interimsanalyse II: - Analyse der Endpunkte: Gesamtüberleben (Datenschnitt: 03.03.2015) - Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab. - Fehler 1. Art: 2,5% (adäquate Verfahren für multiple Testen werden angewandt) - Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (03.03.2015) beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium). Die Patienten werden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit nachbeobachtet. Die finale Analyse ist nach 435 Todesfällen geplant (geschätzte Nachbeobachtungszeit 21 Monate). Es wird erwartet, dass der Studienbericht der finalen Analyse im ersten Quartal 2017 verfügbar sein wird.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein) in drei Studienarme.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Pembrolizumab-Arme (10 mg/kg KG alle zwei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen) oder dem Ipilimumab-Arm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung durchgeführt von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine offene Studie (open-label). a+b) nicht verblindet c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ und der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt „Gesamtansprechrate“ wurden durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Gesamtüberleben“ waren die Endpunkterheber nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	Nicht zutreffend.

	Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Überlegenheit im Gesamtüberleben von Pembrolizumab versus Ipilimumab: - Analysepopulation: ITT-Population - Zeitpunkt der Analyse: Interimsanalyse I (Datenschnitt: 03.09.2014); Interimsanalyse II (Datenschnitt: 03.03.2015) mit zweimaliger Database Lock (DBL1: 14.03.2015; DBL2: 18.05.2015) - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell Modell mit der Efron's tie handling“ Methode, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Die Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt anhand des letzten Datenschnittes und dem letzten Database Lock (IA II: 03.03.2015, DBL2: 18.05.2015). Überlegenheit des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab versus Ipilimumab: - Analysepopulation: ITT- Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell Modell mit der Efron's tie handling“ Methode, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. <u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Überlegenheit in der Gesamtansprechrate von Pembrolizumab versus Ipilimumab: - Analysepopulation: ITT- und FAS-Population - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. <u>Explorative Zielkriterien:</u> Ansprechdauer: - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode. Nur Patienten mit einem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen werden in der Analyse berücksichtigt. Vergleichbarkeit im EORTC-QLQC30 und im EuroQoL EQ-5D von Pembrolizumab versus Ipilimumab: - Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expressionsstatus und Therapielinie als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. - Die primäre Analyse der EORTC QLQ-C30 Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect

		Model unter der "missing at random" (MAR) Annahme. - Zwei Sensitivitätsanalysen mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf „Missing not at random (MNAR)“ Annahme: - o Imputation by missing reasons (Pattern-Mixture-Modell) - o Control-based imputation In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells abgeleitet. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden ergänzend berichtet. <u>Sicherheitszielkriterien:</u> Analyse unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereigniss Grad 3-5: - Analysepopulation: APaT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell Modell mit der Efron's tie handling“ Methode, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Expositions-adjustierte Rate der Grad 3-5 unerwünschten Ereignisse: - Analysepopulation: APaT - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Mehrstufiger Ansatz für die Analysen weiterer Sicherheitszielkriterien Tier 1 - Analysepopulation: APaT - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Tier 2 - Analysepopulation: APaT - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, PD-L1 Expression und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Tier 3 - Analysepopulation: APaT - Deskriptive Statistik Für die vorliegende Nutzenbewertung werden unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden spezifische unerwünschte Ereignisse bewertet. Neben den immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (Gesamtrate und Grade 3-5), die auf der
--	--	---

		Einschätzung des Prüfarztes beruhen, werden auch die typischen Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter dem Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse abgebildet. Mittels Überlebenszeitanalysen wurde das Hazard Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (Wald-Statistik) geschätzt: Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1-Expression (positiv vs. negativ) und der Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein). Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in der vorliegenden Studiensituation keine geeignete Methode, da wegen der unterschiedlich medianen Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm im Vergleich jener im Ipilimumab-Arm (168 Tage vs. 63 Tage) das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird. Die Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt anhand des letzten Datenschnittes und dem letzten Database Lock (IA II: 03.03.2015, DBL2: 18.05.2015).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert: - Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein) - Vortherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren (ja vs. nein) - BRAF-V600-Status (mutiert vs. Wildtyp) - Geografische Region (US vs. Ex-US) - PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) - HLA-A*0201 (positiv vs. negativ) - Vorherige Immuntherapie, wie Interferon, Pegyliertes Interferon und Interleukin-2 (ja vs. nein) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> <u>Gesamtüberleben:</u> - Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien: Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren - Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien: Anfang einer neuen Krebstherapie mit PD-1 Inhibitoren als zeitabhängige Kovariable berücksichtigt - Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien: Rank preserving structural failure time (RPSFT) Methode - ITT-Population zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (DBL1: 14.03.2015) <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> Situation 1: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung ist nicht initiiert - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung

		- Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch - Sensitivitätsanalyse 3: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Tumorbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Tumorbehandlung - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Tumorbehandlung - Sensitivitätsanalyse 3: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Tumorbehandlung Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpassten Krankheitsbewertung - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 3: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 3: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	<u>Pembrolizumab 10mg/kg KG alle zwei Wochen</u> a) n = 279 b) n = 278 c) n = 279 <u>Pembrolizumab 10mg/kg KG alle drei Wochen</u> a) n = 277 b) n = 277 c) n = 277 <u>Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen</u> a) n = 278

	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) n = 256 c) n = 278
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle zwei Wochen (n = 279):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 1) Studienabbruch (n = 89) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 6) Krankheitsprogression (n = 0) Tod (n = 74) Lost to Follow-Up (n = 0) Entscheidung des Prüfarztes (n = 0) Widerruf der Einwilligung (n = 9) <u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (n = 277):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 0) Studienabbruch (n = 101) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 12) Krankheitsprogression (n = 0) Tod (n = 77) Lost to Follow-Up (n = 6) Entscheidung des Prüfarztes (n = 0) Widerruf der Einwilligung (n = 6) <u>Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen (n = 278):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 22) Studienabbruch (n = 146) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 13) Krankheitsprogression (n = 1) Tod (n = 97) Lost to Follow-Up (n = 3) Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) Widerruf der Einwilligung (n = 31)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 29. August 2013 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (03.03.2015) beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium). Die Patienten werden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit nachbeobachtet. Die finale Analyse ist nach 435 Todesfällen geplant (geschätzte Nachbeobachtungszeit 21 Monate). Es wird erwartet, dass der Studienbericht der finalen Analyse im ersten Quartal 2017 verfügbar sein wird..
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (03.03.2015) beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (präspezifiziertes Studienabbruchkriterium).
a: nach CONSORT 2010. APaT: All Patients as Treated; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CT: Computertomographie; CTLA-4: Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; HLA: Human leukocyte antigen; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interaktives Voice Response System; ITT: Intention to		

treat; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; irRC: immune related response criteria; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; MRI: Magnetic resonance imaging; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; PD-L2: Ligand für PD-1; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAP: Statistical Analysis Plan; SPD: Sum of the products of the two largest perpendicular diameters; ULN: upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs); US: United States; ZNS: zentrales Nervensystem.

Abbildung 7: Flow-Chart für die KEYNOTE 006 Studie

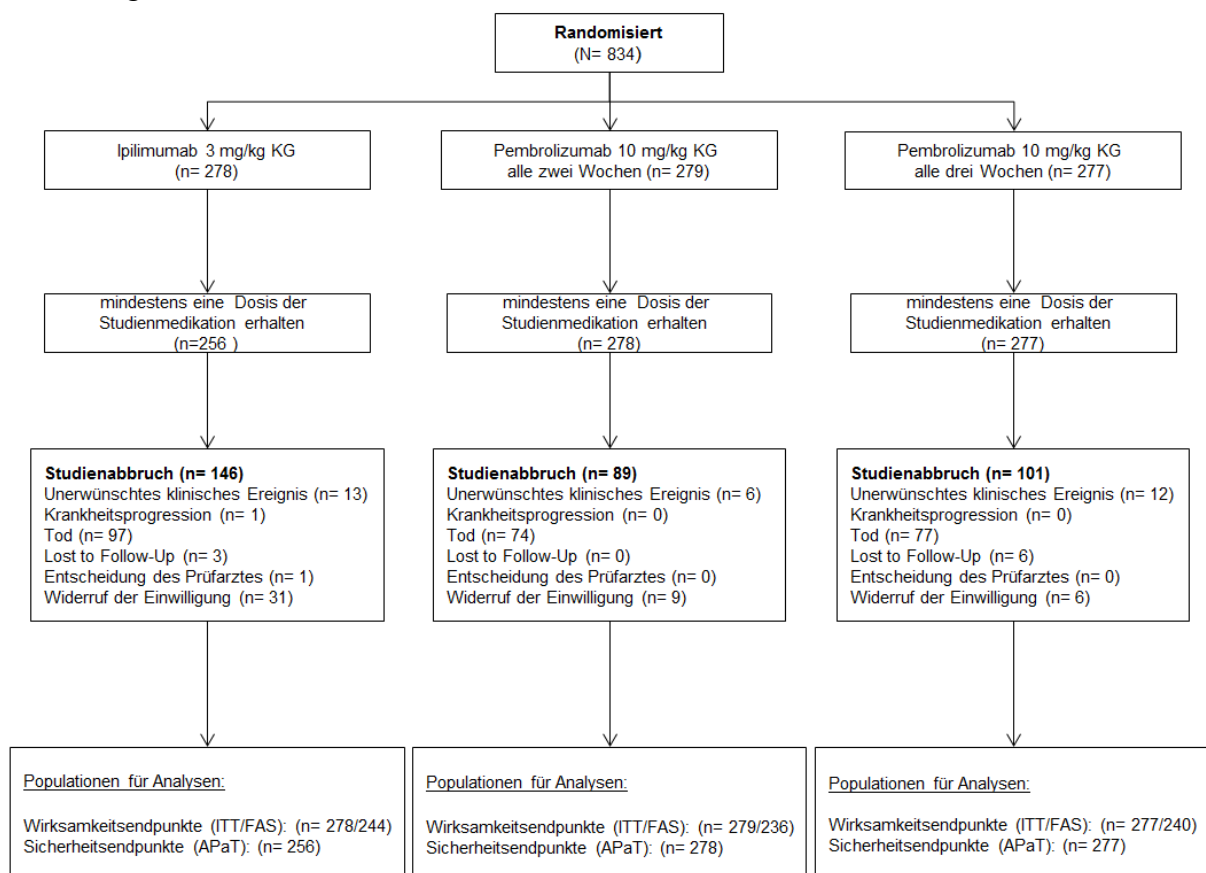


Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die KEYNOTE 001 Studie ist eine, multizentrische, offene Phase-Ib-Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die Studienbeschreibung für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte D untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt bzw. mit einem BRAF/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind. Die folgende Beschreibung des Studiendesign und -methodik bezieht sich auf diese Kohorte. Primäre Studienziele: - Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen Karzinom (Melanom oder nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)) <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab weist eine akzeptable Verträglichkeit und Sicherheit auf. - Beurteilung der Anti-Tumor-Aktivität nach RECIST Kriterien (Version 1.1) von Pembrolizumab bei Melanompatienten <u>Hypothese:</u> Pembrolizumab zeigt eine klinisch relevante Ansprechrates (Response Rate (RR)) oder Krankheitskontrollrate (DCR) nach RECIST 1.1 bei Melanompatienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt waren. - Beurteilung des Ausmaßes des Tumoransprechens bei Melanompatienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind und welche mit dem Grad der Biomarker Positivität korrelieren. <u>Hypothese:</u> Definierung einer Subpopulation der Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt waren und deren Tumore PD-L1 positiv sind. Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studienziele: - Beurteilung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die KEYNOTE 001 Studie ist eine multizentrische, offene, Phase-I-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Melanom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Studie besteht aus elf Kohorten. Kohorte D: Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in den 2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen Pembrolizumab-Arm randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 05: Die Kohorte D wird in die Studie KEYNOTE 001 eingeführt, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zu untersuchen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien (Kohorte D)</u> - Histologisch gesicherte Diagnose eines nicht resezierbarem oder eines metastasierendem Melanom, welches nicht für eine lokale Therapie zugänglich ist: ○ Patienten mussten gegenüber Ipilimumab naiv sein und durften nicht mehr als zwei vorangegangene systemische Behandlungsregime für die Behandlung des Melanoms erhalten haben. - Messbare Krankheit basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes durch immun related Response Criteria (irRC). ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 - Patient musste eine angemessene Organfunktion besitzen, wie es durch die folgenden Laborwerte angegeben ist: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥1,500 /mcL - Blutplättchen: ≥100,000 /mcL - Hämoglobin: ≥9 g/dL oder ≥5,6 mmol/L, Serumkreatinin: ≤1,5 X Obergrenze des Normalwertes - Gesamt-Bilirubin: ≤1,5 X Obergrenze des Normalwertes ODER Direktes Bilirubin ≤ Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Gesamt-Bilirubin-Levels > 1,5 Obergrenze des Normalwertes - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2,5 X Obergrenze des Normalwertes ODER ≤ 5 X Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Lebermetastasen) - Internationale Normalisierte Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT): ≤ 1,5 X Obergrenze des Normalwertes - Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ≤ 1,5 X Obergrenze des Normalwertes - Patient verpflichtete sich freiwillig durch eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. - Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest - Weibliche Patienten, die seit > 2 Jahren nicht frei von Menstruation sind, keine Hysterektomie /Oophorektomie hatten oder nicht chirurgisch sterilisiert wurden, müssen bereit sein, Verhütungsmethoden zu verwenden. - Einwilligung für zukünftige biomedizinische Forschung; Patienten kann auch ohne diese Einwilligung an der Studie teilnehmen. <u>Ausschlusskriterien</u> - Chemotherapie, radioaktive oder biologische Krebstherapie innerhalb der vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Patienten, bei denen eine Krebstherapie mehr als vier Wochen vorher verabreicht wurde und kein CTCAE Grad 1 oder besser bei den unerwünschten Ereignissen wiedererlangt werden konnte. - Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation. - Antikrebstherapie während der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Patient hatte eine Erkrankung, die eine chronische systemische Steroidtherapie oder jede andere Form der immunsuppressiven Medikation verlangte. 5. Patient wies Risikofaktoren für Darmobstruktion oder Darmperforation auf. 6. Hämatologisch maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. 7. Patient mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern sie stabil sind (kein Hinweis auf Progression durch MRI innerhalb der 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation), kein Hinweis auf neue oder vergrößerte Hirnmetastasen besteht und für mindestens 7 Tage vor der ersten Pembrolizumab-Dosis frei von Steroiden sind. 8. Patient der zuvor eine Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung mit einem anderen monoklonalen Antikörper hatte. 9. Pneumonie oder interstitielle Lungenkrankheit in der Vorgeschichte. 10. Aktive Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte. Patienten mit Weißfleckenkrankheit oder gelöstem Asthma im Kindesalter/Atopie bilden eine Ausnahme von dieser Regel. 10. Vorangegangene Therapie mit PD-1 oder wurde zuvor in irgendeine MK-3475 Studie randomisiert. 11. Aktive Infektionen. 12. Bekannte Vorgeschichte mit humaner Immundefizienz-Virus (HIV) 13. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C. 14. Vorgeschichte oder aktuelle Hinweise auf einen Zustand, eine Therapie oder Laborwertabweichungen, welche die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen, oder den Patienten nach Urteil des Prüfarztes als ungeeignet für die Studienteilnahme machen könnten. 15. Bekannte psychiatrische Störungen. 16. Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch 17. Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss. 18. Schwangere oder stillende Frauen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	29 Studienzentren in 4 Ländern: USA (19 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Australien (2 Zentren), Kanada (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30-minütige Infusion alle drei Wochen. Pembrolizumab 10 mg/kg KG als 30-minütige Infusion alle drei Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen)	<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtansprechrate definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch unabhängiges Review Komitee (IRO: integrated radiology and oncology assessment) <u>Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	n, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sicherheitszielkriterien:</u> Die Sicherheitszielkriterien beinhalten alle Kategorien der unerwünschten Ereignisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend, da keine Änderung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In Kohorte D wurden insgesamt 103 Patienten in zwei Studienarme randomisiert. Es wurde vorab keine Fallzahl bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse: Datenschnitt 18.04.2014
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten in die Studienarme der Kohorte D erfolgte über einen in-house vorbereiteten Zuteilungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine stratifizierte Randomisierung in Kohorte D erfolgte.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Pembrolizumab-Arme (2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen) zugeordnet und erhielten durch einen in-house vorbereiteten Zuteilungsplan eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten	Randomisierung durchgeführt von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels eines in-house erzeugten Zuteilungsplans.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine offene Studie (open-label). a)+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Tumoransprechen“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit des patientenrelevanten Endpunkts „Gesamtüberleben“.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Definitionen der Analyse-Populationen: • Full Analysis Set (FAS): alle Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • All patients as treated (APaT): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben <u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtansprechrate definiert nach RECIST Kriterien (Version 1.1), bestimmt durch IRO: • Analysepopulation: FAS- und APaT Population • Anzahl der Patienten mit Ansprechen für jeden Behandlungsarm • 95 % KI für die Ansprechrate (basierend auf der exakten binomialen Konfidenzintervall-Methode) in jedem Behandlungsarm • Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen inkl. 95 % KI für den Unterschied der Ansprechraten und p-Wert (zweiseitig) gemäß der Miettinen und Nurminen's Methode • Datenschnitt: 18. April 2014 <u>Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtüberleben: • Analysepopulation: APaT Population • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) • Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mittels Cox-Regressionsmodell • Zweiseitiger p-Wert (Wald-Statistik) • Gesamtüberleben-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate und 18 Monate in % • Datenschnitt: 18. April 2014 <u>Sicherheitszielkriterien:</u> • Analysepopulation: APaT-Population • Deskriptive Statistik • Datenschnitt: 18. April 2014
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen waren nur für den primären Wirksamkeitsendpunkt Gesamtansprechen präspezifiziert: - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Baseline LDH-Werte (normal vs. erhöht [≥ 110% ULN]) - Gehirnmetastasen (ja vs. nein) - BRAF-V600-Status (mutiert vs. Wildtyp) - Ausmaß der Metastasierung (M0 vs. M1a vs. M1b vs. M1c) - Anzahl vorangegangener Therapielinien (0 vs. 1 vs. 2 vs. >2) - Vorhergehende systemische Therapie (Chemotherapie vs. Immuntherapie vs. BRAF/MEK Inhibitor) - Tumorgröße zur Baseline (< Median vs. ≥ Median) Sensitivitätsanalysen wurden nur für den primären Endpunkt Gesamtansprechen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	Insgesamt wurden 103 Patienten in der Kohorte D randomisiert. <u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (n = 51)</u> a) n = 51 b) n = 51 c) n = 51 (APaT-Population) <u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (n = 52)</u> a) n = 52 b) n = 52 c) n = 52 (APaT-Population)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (n =51); APaT-Population:</u> Studienabbruch (n = 34) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 7) Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) Krankheitsprogression (n = 23) Protokollverletzung (n = 1) Widerruf der Einwilligung (n = 2) <u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (n =52); APaT-Population:</u> Studienabbruch (n = 36) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 11) Entscheidung des Prüfarztes (n =1) Krankheitsprogression (n =24) Protokollverletzung (n =0) Widerruf der Einwilligung (n =0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 23. August 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft; finaler Studienbericht wird Q3 2015 erwartet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch läuft.
a: nach CONSORT 2010. APaT: All Patients as Treated; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; IRO: integrated radiology and oncology assessment; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; irRC: immune related response criteria; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; mm: Millimeter; NSCLC: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; PD-L2: Ligand für PD-1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Response Rate; ULN: upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs).		

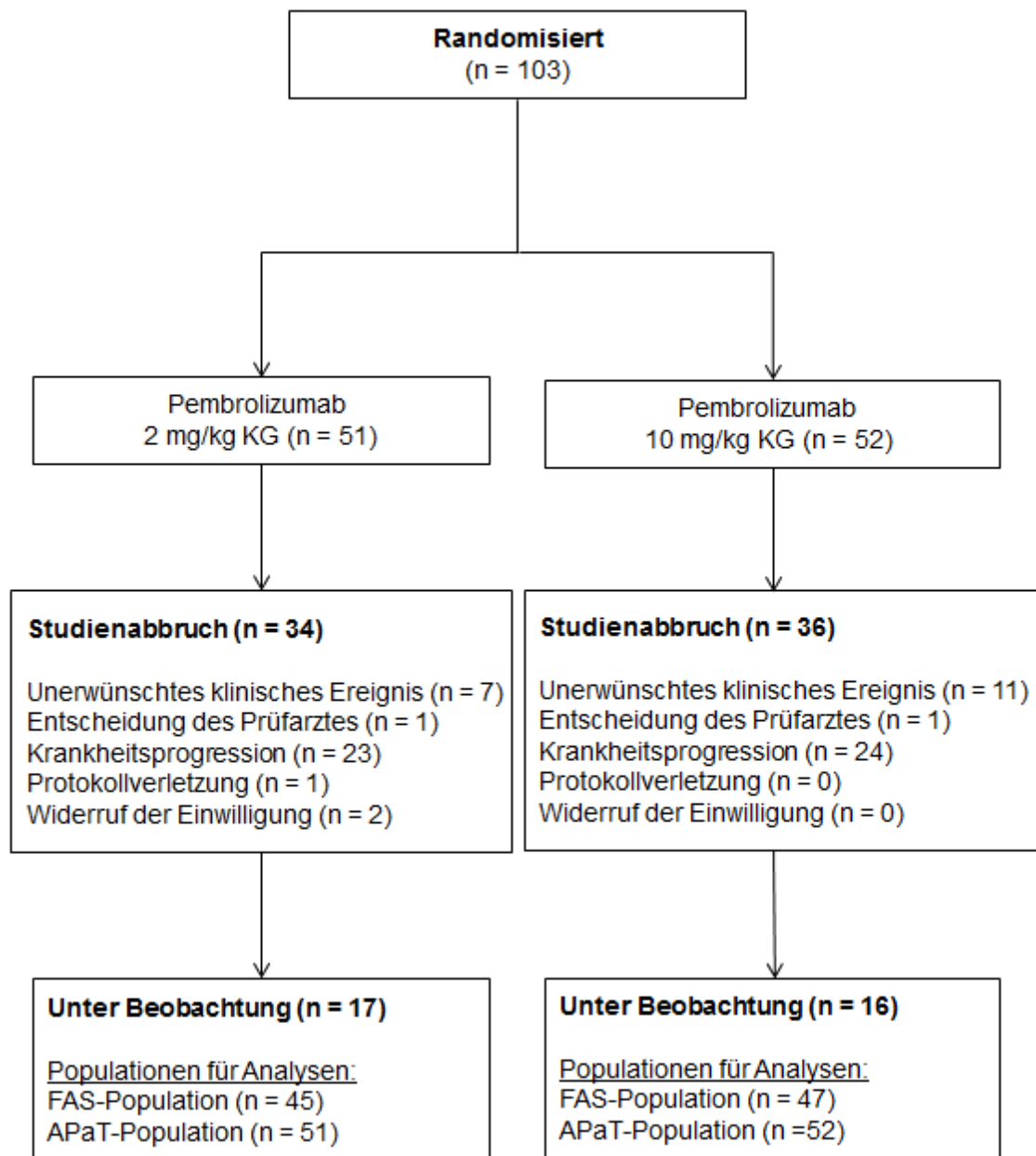


Abbildung 8: Flow-Chart für Kohorte D der KEYNOTE-001 Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 006

Studie: **KEYNOTE 006**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie KEYNOTE 006 wird im Modul 5 übermittelt	P006

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Behandelnde Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die KEYNOTE 006 Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf

diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Lebensqualität, erfasst über den EORTC QLQ-C30 bzw. über den EQ-5D, als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten – daher kein Verzerrungspotential. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 90 % mit der ITT-Population überein (Pembrolizumab-Arm: ITT: 277 Patienten; APaT: 277 Patienten; Ipilimumab-Arm: ITT: 278 Patienten; APaT-Population: 256 Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der KEYNOTE 006 Studie war die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab dreimal länger als unter Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage). Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird das Verzerrungspotential trotzdem als niedrig eingestuft, da für die Analyse des Endpunkts geeignete Methoden, die den Punkt der unterschiedlichen Behandlungsdauern adressieren, herangezogen werden (Analyse der Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses). Die Annahme einer nicht-informativen Zensierung ist für diesen Endpunkt aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ verletzt. Da jedoch der Großteil der Erstereignisse vor diesem Studienabbruchkriterium stattfand, führt dies zu einer vernachlässigbaren Verzerrung der Ergebnisse des Cox-Proportional-Hazard-Modells.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D)

Studie: **KEYNOTE 001: Kohorte D**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie KEYNOTE 001 wird im Modul 5 übermittelt	P001

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in die Kohorte D randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie; Die Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie; Die behandelnden Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die KEYNOTE 001 Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für KEYNOTE 001 Studie ist auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der All-Patient-as-Treated-Population (APaT; alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 99 % mit dem randomisierten Analyse-Set (randomisiertes Analyse-Set: 104 Patienten; APaT: 103 Patienten) überein – daher kein Verzerrungspotential.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Behandlungsdauer in den beiden Pembrolizumab-Armen ist vergleichbar. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der All-Patient-as-Treated-Population (APaT; alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 99 % mit dem randomisierten Analyse-Set (randomisiertes Analyse-Set: 104 Patienten; APaT: 103 Patienten) überein – daher kein Verzerrungspotential.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 99 % mit dem randomisierten Analyse-Set überein. Die Behandlungsdauer in den beiden Pembrolizumab-Armen ist vergleichbar. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als **niedrig** bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
