

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B)
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
E. coli	Escherichia coli
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30)
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinase
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
nab	Nanoparticle bound

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RKI	Robert Koch-Institut
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Alexa Meyer
Position:	Leitung Market Access Onkologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 162 1007857
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	alexameyer@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-1: Programmed Cell Death 1	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor bindet, die Interaktion mit seinen Liganden Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) blockiert und somit die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt. Neben Pembrolizumab zählt auch Nivolumab zu den monoklonalen, humanisierten anti-PD-1-Antikörpern und ist ebenfalls für die adjuvante Behandlung des Melanoms zugelassen. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings wesentlich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Unterschiede im klinischen Profil sind somit nicht ausgeschlossen.

Die weiteren in Deutschland zur adjuvanten Behandlung des Melanoms zugelassenen Arzneimittel unterscheiden sich grundlegend vom Wirkmechanismus der PD-1-Antikörper. Diese sind Interferon alfa (rekombinantes Interferon alfa, hergestellt aus E. coli mittels rekombinanter DNA-Technologie) und eine Kombinationstherapie aus den beiden Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib (zwei Proteinkinaseinhibitoren des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges [Rat Sarcoma/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma/Mitogen-activated Protein Kinase Kinase/Extracellular-Signal Regulated Kinase-Signalübertragungsweg]).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	12.12.2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation Klinische Wirksamkeit und Sicherheit KEYNOTE-054: Placebo-kontrollierte Studie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom</p> <p>Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE 054, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit vollständig reseziertem Stadium IIIA (> 1 mm Lymphknoten-Metastasen), IIIB oder IIIC Melanom, untersucht. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE 054 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt	17.07.2015
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA [®] ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben ^a	29.07.2016
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt	27.01.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt	02.05.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt ^b	06.07.2018
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt	04.09.2018
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt	04.09.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC (genehmigt am 27.01.2017) wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.</p> <p>b: Im Rahmen der Type II Variation II/052 (genehmigt am 06.07.2018) wurde die Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 25.05.2018 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-045) mit dem G-BA statt. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 17.08.2018 festgehalten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT.

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich ist. Diesem Vergleich wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen des Anwendungsgebietes des adjuvanten Melanoms (Kodierung A)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 054 im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert als Placebo-Gabe) untersucht. Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 054 waren zum einen, zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen, ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus PD-L1 bestanden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 zusammengefasst:

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^h [95 %-KI]	p-Wert ^{h,i}
Morbidität								
Rezidivfreies Überleben (RFS) ^a	514 ^c	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505 ^c	216 (42,8)	20,4 [16,2; -]	0,57 [0,43; 0,74] ^e	< 0,001
Rezidivfreies Überleben (RFS) ^b	514 ^c	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505 ^c	246 (48,7)	21,7 [17,1; -]	0,56 [0,44; 0,72] ^e	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) ^b	514 ^c	107 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	505 ^c	220 (43,6)	Nicht erreicht [21,8; -]	0,40 [0,32; 0,51]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^h [95 %-KI]	p-Wert ^{h,i}
Krankheitssymptomatik								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung ^a	490 ^d	192 (39,2)	Nicht erreicht [15,8; -]	483 ^d	171 (35,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,84; 1,27]	0,766
Übelkeit und Erbrechen ^a	490 ^d	55 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	483 ^d	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,549
Schmerzen ^a	490 ^d	103 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	484 ^d	107 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,66; 1,13]	0,293
Dyspnoe ^a	490 ^d	74 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	482 ^d	64 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,76; 1,48]	0,735
Schlaflosigkeit ^a	490 ^d	101 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	481 ^d	93 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,31]	0,928
Appetitverlust ^a	490 ^d	53 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	483 ^d	47 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,72; 1,58]	0,741
Verstopfung ^a	489 ^d	50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	483 ^d	45 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,68; 1,53]	0,918
Diarrhö ^a	489 ^d	59 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	479 ^d	64 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,58; 1,18]	0,289
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS								
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) ^a	481 ^d	110 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	471 ^d	85 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,92; 1,61]	0,177
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) ^a	481 ^d	133 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	471 ^d	107 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,51]	0,223
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus ^a	488 ^d	129 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	481 ^d	98 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,95; 1,61]	0,114
Körperliche Funktion ^a	490 ^d	62 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	483 ^d	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,70; 1,45]	0,948
Rollenfunktion ^a	489 ^d	99 (20,2)	Nicht erreicht [21,0; -]	483 ^d	89 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,76; 1,36]	0,904
Emotionale Funktion ^a	489 ^d	78 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	481 ^d	75 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,67; 1,27]	0,630
Kognitive Funktion ^a	489 ^d	124 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	481 ^d	109 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,83; 1,38]	0,607
Soziale Funktion ^a	489 ^d	82 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	480 ^d	74 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,74; 1,39]	0,915

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^h [95 %-KI]	p-Wert ^{h,i}
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^{a,j}	509 ^e	475 (93,3)	0,7 [0,7; 0,8]	502 ^e	453 (90,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,17 [1,03; 1,34]	0,015
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	509 ^e	128 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	502 ^e	82 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [1,18; 2,06]	0,002
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^d	509 ^e	158 (31,0)	Nicht erreicht [14,0; -]	502 ^e	96 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [1,29; 2,14]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ^a	509 ^e	70 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	502 ^e	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [2,25; 6,34]	< 0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^a	509 ^e	173 (34,0)	Nicht erreicht [13,9; -]	502 ^e	38 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [3,63; 7,32]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ^a	509 ^e	42 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	502 ^e	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	14,00 [4,34; 45,15]	< 0,001
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^d	509 ^e	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	502 ^e	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11,74 [3,62; 38,12]	< 0,001
a: Datenschnitt: 02.10.2017 b: Datenschnitt: 02.05.2018 c: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT) d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) e: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT) f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode g: 98,4 %-KI h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; bei Morbidität, Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogener Lebensqualität stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1 – 3 Lymphknoten, IIIC ≥ 4 Lymphknoten) i: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) j: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen der Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organization for Research and Cancer; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie								

Rezidivfreies Überleben

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054 war das Rezidivfreie Überleben. Bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio [HR]: 0,57; 98,4 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,43; 0,74]; p<0,001). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs für Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02. Mai 2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse zum Rezidivfreien Überleben wurden für die beiden Datenschnitte, jeweils zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die beide ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse zeigten:

Datenschnitt vom 02.10.2017:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; $p < 0,001$)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,43; 0,73]; $p < 0,001$)

Datenschnitt vom 02.05.2018:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; $p < 0,001$)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,001$)

In den Subgruppenanalysen zum Rezidivfreien Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Krankheitsstadien (American Joint Committee on Cancer [AJCC 2010]), hinsichtlich des PD-L1-Status und hinsichtlich geografischer Region. Auch in den weiteren analysierten Subgruppen zeigten sich keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; $p < 0,001$).

Krankheitssymptomatik

Für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigte sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Erschöpfung: (HR: 1,03; 95 %-KI: [0,84; 1,27]; $p = 0,766$)
- Übelkeit und Erbrechen: (HR: 0,89; 95 %-KI: [0,61; 1,29]; $p = 0,549$)
- Schmerzen: (HR: 0,86; 95 %-KI: [0,66; 1,13]; $p = 0,293$)
- Atemnot: (HR: 1,06; 95 %-KI: [0,76; 1,48]; $p = 0,735$)
- Schlaflosigkeit: (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,74; 1,31]; $p = 0,928$)
- Appetitverlust: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,72; 1,58]; $p = 0,741$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Verstopfung: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,68; 1,53]; p=0,918)
- Diarrhö: (HR: 0,83; 95 %-KI: [0,58; 1,18]; p=0,289)

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 Punkte der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Verschlechterung um 10 Punkte: (HR: 1,22; 95 %-KI: [0,92; 1,61]; p=0,177)
- Verschlechterung um 7 Punkte: (HR: 1,17; 95 %-KI: [0,91; 1,51]; p=0,223)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Globaler Gesundheitsstatus: (HR: 1,24; 95 %-KI: [0,95; 1,61]; p=0,114)
- Körperliche Funktion: (HR: 1,01; 95 %-KI: [0,70; 1,45]; p=0,948)
- Rollenfunktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,76; 1,36]; p=0,904)
- Emotionale Funktion: (HR: 0,92; 95 %-KI: [0,67; 1,27]; p=0,630)
- Kognitive Funktion: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,83; 1,38]; p=0,607)
- Soziale Funktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,74; 1,39]; p=0,915)

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei:

- UE gesamt: (HR: 1,17; 95 %-KI: [1,03; 1,34]; p=0,015)
- SUE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p=0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p<0,001)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p<0,001)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, [AEOSI]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; $p < 0,001$), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; $p < 0,001$) und bei den Schwere immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; $p < 0,001$).

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse wie folgt:

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität wurde vorrangig anhand des Endpunkts Rezidivfreies Überleben bewertet, da die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs dem primären Behandlungsziel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms entspricht. Zusätzlich werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö des EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D betrachtet.

Für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; $p < 0,001$). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; $p < 0,001$).

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; $p < 0,001$).

Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik hat.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Dieser ergibt sich vor allem durch die erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich durch eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 bewertet.

In allen Endpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Analog zur Krankheitssymptomatik wirken sich die höheren UE-Raten nicht auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch wenn in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen ist, kann die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo über die Zeit erhalten bleibt, als Erfolg angesehen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt zeigten sich bei den Schwerwiegenden UE, bei den Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 – 5) und bei den Therapieabbrüchen wegen eines UE signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

- Schwerwiegende UE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p=0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p<0,001)
- Therapieabbruch wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p<0,001)

Bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; p<0,001), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; p<0,001) und bei den Schwere immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; p<0,001). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der Unerwünschten Ereignisse. Somit schlagen sich die negativen Effekte bei den Immunvermittelten Unerwünschten Ereignissen auf das Gesamtniveau durch. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden. Des Weiteren konnte in einer Untersuchung von Kilbridge et al. gezeigt werden, dass Melanom-Patienten im adjuvanten Setting bereit sind, Nebenwirkungen einer Interferonbehandlung in Kauf zu nehmen, um eine mögliche Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zu erzielen. Eine Studie von Kähler et al. konnte diese Ergebnisse bezogen auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen.

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Unerwünschte Ereignisse somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Gesamtfazit beim adjuvanten Melanom

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 054 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 054 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit.

Wie bei einer placebo-kontrollierten Studie zu erwarten zeigten sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen waren vom Grad 1 und 2. Zudem konnten bei den Immunvermittelten Unerwünschten Ereignissen keine neuen indikationsspezifischen Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse unter Pembrolizumab festgestellt werden. Auch klangen die meisten der Nebenwirkungen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung wieder ab und waren daher gut zu behandeln.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten UE-Raten die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren UE-Rate begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Zudem ergaben sich trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die UE nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen durch eine Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab als Monotherapie umfasst erwachsene Patienten zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz neuer Therapieansätze sinken die Mortalitätsraten nicht. So starben in Deutschland im Jahr 2015 nach Angaben des RKI 1.767 Männer und 1.287 Frauen an einem malignen Melanom. Patienten mit einem Stadium III-Melanom sind hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens eine prognostisch sehr heterogene Population. Grundsätzlich kann eine erfolgreiche chirurgische Entfernung des kutanen Melanoms zu einer Heilung des Patienten führen. Schätzungsweise ist bei ungefähr der Hälfte der Patienten im Stadium III eine Operation ausreichend und die Patienten gelten als geheilt. Jedoch bleibt weiterhin das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung bestehen. Die Auswertung von 33.384 Melanom-Patienten aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (1976-2007) ergab, dass es bei 51 % der Patienten mit einem Stadium III-Melanom zu einem Rezidiv kam. Untersuchungen der einzelnen Substadien zeigten für Patienten in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC ein rezidivfreies Überleben über fünf Jahre von 63 %, 32 % bzw. 11 %. Diese Ergebnisse verdeutlichen die hohe Wahrscheinlichkeit – vor allem in den Stadien IIIB und IIIC – ein Rezidiv zu erleiden. Im Falle eines Rezidivs kam es bei 51 % der Patienten im Stadium III zu einem systemischen Rezidiv (vor allem in Lunge oder Leber).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um ein Rezidiv nach der vollständigen operativen Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile zu verhindern, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie. Eine adjuvante Therapie dient der Bekämpfung kleinster Tumorabsiedlungen, die zum Zeitpunkt der Operation noch nicht nachweisbar sind. Dies ist besonders im Hinblick auf die ausgeprägte Metastasierungsfähigkeit des Melanoms sowie der Gefahr eines erneuten Auftretens in Form eines systemischen Rezidivs von großer Bedeutung. Adjuvante Therapien werden derzeit jedoch nur nach sorgfältiger Abwägung hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen empfohlen, da mit den bisher möglichen Therapieansätzen wenig gesicherte Effekte auf das Überleben der Patienten gezeigt werden konnten und diese oft mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergingen.

Aus den vorgelegten Analysen der KEYNOTE 054 Studie zeigt sich ein signifikanter Nutzen von Pembrolizumab über das gesamte Studienkollektiv der Stadium III-Melanom-Patienten, unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus, der PD L1-Expression oder dem Vorhandensein von Mikro- oder Makrometastasen. Die Daten belegen, dass mit Pembrolizumab ein effizienter und nebenwirkungsarmer Wirkstoff zur Verfügung steht, der für den Einsatz in der adjuvanten Therapie des Stadium III-Melanoms sehr gut geeignet ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	3.368
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	3.368
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	105.307,35 €	354.675.154,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
354.675.154,80 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	105.307,35 €	354.675.154,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
354.675.154,80 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden und müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, sodass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen,
- Infusionsbedingte Reaktionen,

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen. Es erklärt, wie diese behandelt werden können und dient auch dazu, die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.