

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des
Melanoms im Tumorstadium III mit
Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion
bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15)	20
Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15).....	21
Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15).....	21
Tabelle 3-4: Klinische und pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation (AJCC 2009) nach (2) und (15).....	22
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43	31
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms der Jahre 2010 bis 2014, getrennt nach Geschlecht	33
Tabelle 3-7: Neuerkrankungen und Inzidenzraten für die Jahre 2010-2014 (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43, Datenbasis ZfKD	33
Tabelle 3-8: Neuerkrankungen und Inzidenzraten für die Jahre 2010-2014 (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43, Datenbasis GEKID	35
Tabelle 3-9: Geschlechtsspezifische rohe 5-Jahres-Prävalenz und rohe Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner	36
Tabelle 3-10: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms	37
Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms.....	37
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1	40
Tabelle 3-14: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2	41
Tabelle 3-15: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 3	44
Tabelle 3-16: Summe der Teilpopulationen zur Herleitung der Zielpopulation	45
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60

Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient....	61
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	65
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	78
Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	80
Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben, (ICD-10 C43), 2004-2008, nach UICC und Geschlecht.	16
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für die Jahre 2013 und 2014 beim malignen Melanom.	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCDE-Regel	Asymmetrie, Begrenzung, Color (Farbe) Durchmesser, Erhabenheit
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMWI	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B)
CDKN2A	Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CTCAE	Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DAV	Deutscher Apothekerverband
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis Free Survival)
E	Glutaminsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
G1-L1-W1	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre • W1: langfristiger Wanderungssaldo 100.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNSCC	Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IgG4	Humanes Immunglobulin vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
K	Lysin
KIT	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MAP-Kinase	Mitogen-activated Protein Kinase
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MwSt.	Mehrwertsteuer
NCI	National Cancer Institute
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Oncogene
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post-authorisation efficacy Study

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Pediatric Investigation Plan)
PREX2	Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate-Dependent Rac Exchange Factor 2
PSUR	Periodic Safety Update Report
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolett
V	Valin
VOD	Lebervenenverschlusskrankheit (Veno-occlusive Disease)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab erhielt am 17.07.2015 die Zulassung für die Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (1, 2). Die Nutzenbewertung hierfür war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186. Die Zulassung für das hier vorliegende Anwendungsgebiet erfolgte am 12.12.2018 (Dossierkodierung A). Zur Verfahrensvereinfachung wurden gemäß § 35a Abs. 5b Sozialgesetzbuch (SGB) V drei Anwendungsgebiete durch den G-BA zusammengefasst, sodass diese gesammelt innerhalb eines 6-Monatsfensters eingereicht werden. Zwei weitere Anwendungsgebiete sind Teil dieser Nutzenbewertung:

- Am 04.09.2018 wurde Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen (Kodierung B) (1, 2)
- Am 11.03.2019 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit platteneithelialer Histologie bei Erwachsenen zugelassen (Kodierung C) (1, 2).

Gegenstand der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab sind erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Pembrolizumab (1, 2) und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch, das zwischen dem G-BA und MSD am 25.05.2018 stattgefunden hat (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.

2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-045. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen) entsteht. Ebenfalls zu den bösartigen Hauttumoren zählen das Basalzellkarzinom und das kutane Plattenepithelzellkarzinom, hierbei handelt es sich jedoch um nicht-melanozytäre Formen. Das maligne Melanom der Haut wird auch als kutanes Melanom bezeichnet. Neben den kutanen Melanomen gibt es auch die seltenen mukosalen Melanome, welche aus in Schleimhäuten präsenten Melanozyten hervorgehen können (1, 2). Die Kodierung gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2018 (ICD-10-GM Version 2018) lautet: C43 „Bösartiges Melanom der Haut“ (3).

Pembrolizumab erhielt am 17.07.2015 die Zulassung für die Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (4, 5). In der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Melanome entwickeln sich in über 90 % der Fälle als Primärtumor der Haut ausgehend von den Melanozyten der basalen Epidermisschicht. Seltener entstehen Melanome beispielsweise auch aus Pigmentzellen der Dermis, der Schleimhäute oder des Gastrointestinaltraktes. Es gibt vier Haupttypen des malignen Melanoms, die häufigste Form ist das superfiziell spreitende Melanom. Charakteristisch hierfür sind die verschiedenen Farbtöne (schwarzbraun und rosa bis grau) und die bevorzugte Lokalisation am Rumpf. Des Weiteren gibt es das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akrolentiginöse Melanom (siehe auch Histologische und molekularpathologische Diagnostik des malignen Melanoms (6)).

Während das maligne Melanom vor wenigen Jahrzehnten noch als ein seltener Tumor galt, ist es in Deutschland derzeit die fünfthäufigste Krebsart (Datenstand 2014) und für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Das maligne Melanom zeichnet sich durch eine sehr hohe Metastasierungsrate aus, daher können auch relativ kleine Melanome sehr früh

zu Tochtergeschwülsten (Metastasen) führen. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Entfernung des Tumors für die Prognose der Erkrankung entscheidend (2, 7, 8).

Als wichtigster exogener Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms wird eine übermäßige Exposition gegenüber ultraviolettem Licht (UV-Licht) angesehen. UV-Strahlung kann mit zahlreichen Komponenten der Zelle in Wechselwirkung treten, z. B. mit Membranlipiden, Proteinen und/oder Nukleinsäuren. UV-Strahlung kann außerdem über indirekte Reaktionswege zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies beitragen (1, 2). Die Katalogisierung des gesamten Spektrums somatischer Mutationen im Gesamtgenom von Melanom-Metastasen konnte den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Entstehung von malignen Melanomen eindeutig belegen (9).

Das maligne Melanom tritt entsprechend häufig aufgrund von intermittierender UV-Exposition (z. B. in Sommerurlaube) und schweren Sonnenbränden in der Kindheit und Jugend auf. Auch die Anzahl der in der Kindheit erworbenen, UV-induzierten, gutartigen Nävi gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Bildung von malignen Melanomen. Besonders gefährdet sind vor allem hellhäutige Menschen mit roten oder blonden Haaren vom Hauttyp I, die zu Sommersprossenbildung neigen, nicht bräunen und leicht einen Sonnenbrand bekommen (1, 8).

Mittlerweile gibt es Hinweise, dass das maligne Melanom autosomal dominant vererbbar ist, da ca. 5-12 % der Patienten mindestens einen Verwandten ersten Grades aufweisen, der ebenfalls an einem malignen Melanom erkrankt ist. So konnte durch die genetische Analyse von Familien mit hoher Melanom-Inzidenz beispielsweise das für den Cyclin-abhängigen Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) kodierende Gen als Prädispositionsgen identifiziert werden: dieses ist in Familien, bei denen gehäuft ein malignes Melanom auftritt, in 25-40 % der Fälle mutiert (1, 10).

Um das Hautkrebsrisiko zu minimieren werden vor allem die Anwendung von Schutzmaßnahmen vor UV-Strahlung (Vermeidung starker Sonnenstrahlexposition, Tragen geeigneter Kleidung, Anwendung von Sonnenschutzmitteln) und Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung empfohlen. Seit 2008 haben gesetzlich Versicherte ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch entsprechend qualifizierte Haus- und Hautärzte. Dies ermöglicht die frühzeitige Erkennung des Tumors und führt somit zu einer Verbesserung der Prognose. Des Weiteren wird eine Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten empfohlen. Hautveränderungen sollen dabei anhand der sogenannten ABCDE-Regel charakterisiert werden (Asymmetrie, Begrenzung, Color [Farbe], Durchmesser, Erhabenheit). Bei entsprechenden Auffälligkeiten sollte ein Arzt aufgesucht werden (7, 11, 12).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des malignen Melanoms

Beim malignen Melanom hat sich die Inzidenz in Deutschland seit 1970 mehr als verfünffacht. Dieser Anstieg kann unter anderem mit einem veränderten Freizeitverhalten erklärt werden, wie z. B. die zunehmende Beliebtheit von Outdoor-Aktivitäten im Sport und Freizeitbereich sowie die seit den 1960er Jahren zunehmenden Urlaubsreisen in sonnige Regionen. Durch die Einführung des Hautkrebscreenings 2008 ist ein weiterer Anstieg der Erkrankungsraten zu

erkennen, welcher vor allem die frühen Erkrankungsstadien betrifft. Eine vermehrte Aufmerksamkeit für verdächtige Hautveränderungen bei Betroffenen und Ärzten kann ebenso beim Anstieg der Erkrankungsraten eine Rolle spielen wie eine verbesserte Erfassung ambulant behandelter Tumoren in den Krebsregistern (13).

Das RKI prognostiziert für 2018 bei Frauen 10.500 und bei Männern 11.400 Neuerkrankungen. Die 5-Jahres-Prävalenz wird mit 49.000 Frauen und 47.600 Männern angegeben, für die 10-Jahres-Prävalenz werden 84.500 Frauen und 78.200 Männer prognostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 60 Jahren, Männer erkranken im Mittel sieben Jahre später. Die Prognose beim malignen Melanom ist in Deutschland gut: das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei Männern und Frauen bei 91 % bzw. 94 % und das relative 10-Jahres-Überleben bei 89 % bzw. 94 %. Das Erkrankungsalter hat auf die Prognose keinen wesentlichen Einfluss (8, 13).

Das Überleben der Patienten hängt jedoch entscheidend vom jeweiligen Tumorstadium ab. Für Patienten im Stadium I konnte eine nur minimale Einschränkung der Überlebenschancen (5-Jahres-Überlebensrate von 98 %) gezeigt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II betrug 90 % und im Stadium III nur noch 77 % (14). Die Einteilung in die Tumorstadien basiert auf der sogenannten AJCC-Klassifikation (Erläuterungen hierzu siehe Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms). Im Januar 2017 wurde aufgrund neuester internationaler Analysen von mehr als 46.000 Patienten weltweit, welche seit 1998 mit einem malignen Melanom diagnostiziert wurden, die 8. Fassung der AJCC-Klassifikation veröffentlicht (14). Da die Patienten der hier relevanten KEYNOTE 054 Studie anhand der 7. Fassung aus dem Jahr 2009 klassifiziert wurden, bezieht sich das vorliegende Dossier auf diese Fassung (15, 16). In beiden Fassungen ist die generelle Einteilung in die Stadien I, II, III und IV identisch, nur die Einteilung der Patienten in Substadien und damit die 5-Jahres-Überlebensraten der Substadien weichen zwischen beiden Fassungen voneinander ab.

Im Folgenden sind neben den 5-Jahres-Überlebensraten deutscher Patienten der jeweiligen Substadien auch internationale Daten aus der für das vorliegende Dossier relevanten 7. Fassung dargestellt.

Innerhalb der einzelnen Substadien gibt es beträchtliche Unterschiede bezüglich des relativen 5-Jahres-Überlebens, wie in Abbildung 1 dargestellt. Bei diesen Daten des RKI aus den Jahren 2004-2008 handelt es sich um die aktuellsten für Deutschland verfügbaren Daten (13).

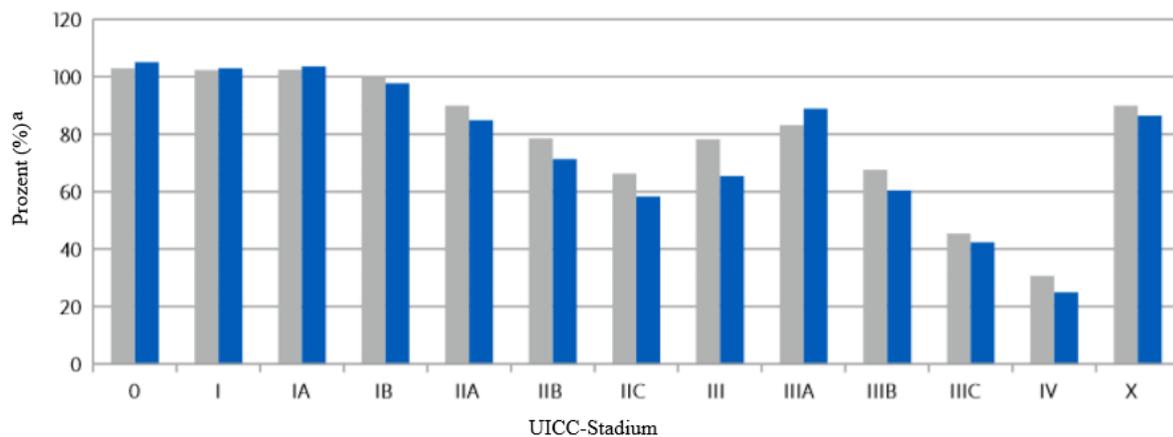


Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben, (ICD-10 C43), 2004-2008, nach UICC und Geschlecht.

a: Werte über 100 % zeigen ein etwas besseres Überleben als in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung an.

X: unbekanntes Stadium. Frauen sind in grau, Männer in blau dargestellt.

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Modifiziert nach Quelle: (13)

Die folgenden prozentualen Schätzungen des relativen 5-Jahres-Überlebens der Patienten in den jeweiligen Stadien basieren auf dieser Abbildung, da die exakten Daten nicht zur Verfügung stehen (13):

Begrenzte und wenig aktive Melanome, sogenannte In-situ-Melanome werden dem Stadium 0 zugeordnet. Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm, die keine Ulzeration aufweisen, werden in Stadium IA eingeteilt, Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm, die eine Ulzeration aufweisen, sowie Melanome mit einer Tumordicke 1,01-2,0 mm ohne Ulzeration, werden in Stadium IB eingeordnet. Eine Ulzeration beschreibt die sogenannte geschwürige Veränderung des Tumors, d. h. dieser blutet, nässt oder bildet eine Kruste (2, 17).

Die Überlebensaussichten für Patienten im Stadium 0 und Stadium I sind für die ersten fünf Jahre nach der Diagnose kaum eingeschränkt (13, 15). Dies bestätigte auch eine Analyse der Verteilung der verschiedenen Tumorstadien bei neu diagnostizierten Melanom-Patienten in Deutschland zwischen 2002 und 2011. Diese Analyse ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96,8 % im Stadium I (18).

Für Patienten im Stadium II sind die Überlebensaussichten bereits eingeschränkt. Patienten im Stadium IIA (Tumordicke 1,01-2,0 mm mit Ulzeration bzw. Tumordicke 2,01-4,0 mm ohne Ulzeration) haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90 % (Frauen) bzw. ca. 85 % (Männer), im Stadium IIB von ca. 80 % (Frauen) bzw. ca. 70 % (Männer) und im Stadium IIC von nur noch ca. 65 % (Frauen) bzw. ca. 60 % (Männer). Die Prognose verschlechtert sich somit mit zunehmender Tumordicke und bei Ulzeration des Primärtumors (2, 13). Internationale Analysen gaben 5-Jahres-Überlebensraten von 79 %-82 % (Stadium IIA),

68 %-71 % (Stadium IIB) bzw. 53 % (Stadium IIC) an und bestätigen somit die Verschlechterung der Prognose bei dickeren und ulzerierten Tumoren (15). Eine weitere Analyse deutscher Patienten von Schoffer et al. zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten im gesamten Stadium II von 74,2 % (18).

Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder sogenannten In-transit-Metastasen (Metastasen in den ableitenden Lymphwegen) bzw. Satelliten-Metastasen (Metastasen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors) werden die Patienten in Stadium III eingeordnet. Für die Einteilung in die Substadien IIIA-III C spielen die Anzahl der beteiligten metastasierten Lymphknoten, die Tumorlast (Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung), das Vorhandensein von In-transit- oder Satelliten-Metastasen und der Ulzerationsstatus des Primärtumors eine Rolle. Patienten im Stadium III sind eine prognostisch sehr heterogene Gruppe: So beträgt das 5-Jahres-Überleben im Stadium IIIA ca. 85 % (Frauen) bzw. ca. 90 % (Männer), im Stadium IIB ca. 70 % (Frauen) bzw. ca. 60 % (Männer) und im Stadium III C nur noch ca. 45 % (Frauen) bzw. ca. 40 % (Männer). Auffallend ist, dass die Überlebensraten im Stadium IIIA höher liegen als bei Vorliegen des Stadiums IIB oder IIC (fortgeschrittener Tumor ohne Lymphknotenbefall) (2, 13). Eine ähnliche Heterogenität innerhalb von Stadium III wurde auch durch internationale Daten belegt, hier wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 78 % (IIIA), 59 % (IIB) bzw. 40 % (III C) angegeben (15). Für das gesamte Stadium III wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56,7 % beschrieben (18).

Liegen Fernmetastasen vor, so werden die Patienten in das prognostisch sehr ungünstige Stadium IV eingeordnet. Hier beträgt das 5-Jahres-Überleben ca. 30 % (Frauen) bzw. ca. 25 % (Männer) (13). Schoffer et al. gehen sogar von einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18,4 % aus (18). Zum 1-Jahres-Überleben finden sich weitere Angaben in einem Bereich von 33 %-62 %, abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der Fernmetastasen und dem Serumwert der Laktatdehydrogenase (LDH) (15).

Klinische Symptome beim malignen Melanom

Melanome im frühen Stadium verursachen meist keine Beschwerden und werden häufig entweder im Rahmen des Hautkrebsscreening durch Hausärzte oder Hautärzte entdeckt oder von den Patienten bzw. deren Partnern, wenn ein Muttermal neu auftritt oder sich ein bereits vorhandenes Muttermal verändert. Bei manchen Melanomen kann es auch zu Juckreiz oder kleinen Blutungen im Bereich des Tumors kommen. Die geringe Symptomatik sagt jedoch nichts über die Prognose aus – entscheidend ist hierbei unter anderem die Eindringtiefe des Primärtumors. Ist dieser bereits in tiefere Hautschichten vorgedrungen, bekommen die entarteten Zellen Zugang zu den Blut- und Lymphgefäßen; dies erleichtert die Metastasierung in die Lymphknoten bzw. in andere Organe, wie z. B. Lunge, Knochen, Leber oder Gehirn (7).

Aufgrund der geringen Symptomatik wird Melanom-Patienten nach der Therapie eine engmaschige Kontrolle empfohlen, um das erneute Auftreten der Erkrankung frühzeitig zu entdecken. Für die Patienten, bei denen eine vollständige Resektion des Tumors erfolgt ist, soll eine risikoadaptierte Nachsorge über einen Zeitraum von zehn Jahren erfolgen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen z. B. für Patienten in den Stadien IIC-IV in den ersten fünf Jahren eine

intensive Nachsorge in deren Rahmen alle drei Monate eine Untersuchung auf Rezidive, Metastasen oder Zweitmelanome erfolgen soll. Anschließend wird für weitere fünf Jahre alle sechs Monate eine Untersuchung empfohlen. Für Patienten in den Stadien IA-IIB können die Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen länger sein. Nach zehn Jahren wird eine regelmäßige Selbstuntersuchung und eine jährliche Ganzkörperuntersuchung als ausreichend angesehen (2).

Diagnose des malignen Melanoms

Eine klinische Verdachtsdiagnose kann bereits durch die gründliche Inspektion der Hautveränderung erfolgen. Eine genauere Beurteilung der verdächtigen Stelle wird dann mit Hilfe eines Dermatoskopes durchgeführt, das auch kleinste Veränderungen sichtbar macht. Um zwischen einem malignen Melanom und anderen Hautveränderungen genauer unterscheiden zu können, können auch andere Untersuchungsmethoden, z. B. eine konfokale Lasermikroskopie durchgeführt werden. Besteht der Verdacht auf ein malignes Melanom, dann soll die gesamte Haut des Körpers (inklusive angrenzender und einsehbarer Schleimhäute) inspiziert werden sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen erfolgen. Ist die Diagnose „malignes Melanom“ klinisch gesichert, so werden eine komplette Exzision des Primärtumors und die histologische Sicherung der Diagnose empfohlen (2).

Anhand der Eingruppierung des Tumors nach der sogenannten Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation (Tumor-Node-Metastasis; genauere Erläuterung siehe Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms) wird dann über das weitere Vorgehen entschieden (2).

Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms

Die Klassifikation und Stadieneinteilung des kutanen Melanoms erfolgen anhand der international anerkannten Richtlinien des AJCC, welche auch von der UICC übernommen wurde. Diese sogenannte TNM-Klassifikation ist der Standard für die histopathologische Beurteilung des Melanoms und beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des Tumors. Die TNM-Klassifikation ist entscheidend für die Einordnung von Tumoren und für die Erstellung von Leitlinien, die auf dieser Einteilung beruhen. Maligne Melanome werden anhand der Tumordicke des Primärtumors (T-Klassifikation), der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten (N-Klassifikation) und der Anzahl von Fernmetastasen (M-Klassifikation) klassifiziert (2, 15). Im Januar 2017 wurde die 8. Fassung der AJCC-Klassifikation publiziert, welche seit dem 01. Januar 2018 verbindlich umzusetzen ist und in die aktuelle deutsche Leitlinie aufgenommen wurde. In der neuesten Fassung wurden weitere Abstufungen hinsichtlich der Tumordicke vorgenommen, außerdem erfolgte eine Unterscheidung von Lymphknoten-Metastasen in „klinisch okkult“ (mikroskopischer Nachweis anhand einer Wächterlymphknoten-Biopsie) oder „klinisch sichtbar“ (Nachweis durch eine klinische Untersuchung, eine radiologische Untersuchung oder eine Untersuchung mit Ultraschall). Unabhängig von der Anzahl betroffener Lymphknoten spielt in der 8. Fassung vor allem auch verstärkt das Vorhandensein von In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen eine wichtige Rolle, da diese Metastasen durch intralymphatische oder angiotrope Ausbreitung von Tumorzellen entstehen. Des Weiteren werden Fernmetastasen anhand ihrer Lokalisation

genauer präzisiert. Neu hinzugekommen ist die Kategorie M1d, welche Patienten mit Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) beinhaltet, außerdem umfasst Stadium III nun vier Substadien statt drei (Stadium IIIA-IIIID). Durch die Neuerungen in der 8. Fassung der AJCC Klassifikation sollen bessere prognostische Aussagen und eine bessere Behandlung der Patienten erreicht werden (2, 14).

Die Einschlusskriterien der KEYNOTE 054 Studie beziehen sich auf die 7. Fassung der AJCC-Klassifikation, jedoch lassen sich diese auch auf die 8. Fassung übertragen (siehe Abschnitt Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des malignen Melanoms). Beide Fassungen beinhalten die gleichen für das vorliegende Dossier relevanten Patienten im Stadium III. In der 8. Fassung erfolgt jedoch eine etwas detailliertere Einteilung in die einzelnen Substadien anhand der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, ob die Metastasen klinisch oder pathologisch (klinisch okkult) nachweisbar sind und ob In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen vorhanden sind. Dadurch gibt es unter anderem das zusätzliche Substadium IIIID, in welches Patienten mit einem T4b N3a/b/c Melanom eingeteilt werden. Diese Patienten sind in der 7. Fassung in Substadium IIIC eingeteilt worden (2, 14, 15). Nachfolgend wird die Klassifikation des kutanen Melanoms anhand der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation genauer dargestellt (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) (2, 15).

T-Klassifikation

Bei der T-Klassifikation wird die Tumordicke nach Breslow bestimmt, welche einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Des Weiteren erfolgt eine Einteilung in „Tumor mit Ulzeration“ und „Tumor ohne Ulzeration“. Wie bereits erwähnt, beschreibt eine Ulzeration eine sogenannte geschwürige Veränderung des Tumors, d. h. dieser blutet, nässt oder bildet eine Kruste. Bei Tumoren $\leq 1,0$ mm wird zusätzlich die Mitoserate bestimmt. Nachfolgend ist die T-Klassifikation der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-1) (2, 15).

Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15)

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis	-	Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar ^a
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1 ^b
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
a: Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor b: Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am Hämatoxylin-Eosin-Schnitt.		

N-Klassifikation

Bei der N-Klassifikation wird die Anzahl der metastatisch befallenen regionären Lymphknoten sowie das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (Tumorlast) bestimmt. Die Tumorlast wird durch das Vorhandensein von klinisch okkulten Mikrometastasen (identifiziert bei einer Wächterlymphknoten-Biopsie durch immunhistochemische Methoden) oder Makrometastasen (klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen, die pathologisch bestätigt wurden) definiert. Ebenso spielen In-transit-Metastasen bzw. Satelliten-Metastasen eine wichtige Rolle. Nachfolgend ist die N-Klassifikation der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-2) (2, 15).

Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15)

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) ^a b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) ^a b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: In-transit- oder Satellit(en)-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK oder In-transit- oder Satelliten-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	
a: Der Nachweis einer Mikrometastasierung gilt nach der neuen AJCC-Klassifikation auch bei Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; LK: Lymphknoten		

M-Klassifikation

Bei der M-Klassifikation werden die anatomische Lokalisation der Fernmetastase(n) sowie der Serumwert der LDH bestimmt. Ein erhöhter LDH-Serumspiegel ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und soll gemäß der aktuellen Leitlinie bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden. Nachfolgend ist die M-Klassifikation der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-3) (2, 15).

Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) nach (2) und (15)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	Laktatdehydrogenase
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH	Normal Erhöht
LDH: Laktatdehydrogenase		

Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms

Anhand der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) erfolgt die Einteilung des malignen Melanoms nach der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation in die klinischen und pathologischen Stadien I-IV (siehe Tabelle 3-4) (2, 15).

Tabelle 3-4: Klinische und pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation (AJCC 2009) nach (2) und (15)

Stadium	Klinische Einteilung ^a			Pathologische Einteilung ^b		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Jedes T	N > N0	M0	-	-	-
IIIA	-	-	-	T1-4a	N1a	M0
	-	-	-	T1-4a	N2a	M0
IIIB	-	-	-	T1-4b	N1a	M0
	-	-	-	T1-4b	N2a	M0
	-	-	-	T1-4a	N1b	M0
	-	-	-	T1-4a	N2b	M0
	-	-	-	T1-4a	N2c	M0
IIIC	-	-	-	T1-4b	N1b	M0
	-	-	-	T1-4b	N2b	M0
	-	-	-	T1-4b	N2c	M0
	-	-	-	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1

a: Die klinische Einteilung beinhaltet die Untersuchung von Gewebe des Primärtumors zur Feststellung der Tumordicke und/oder dessen Eindringtiefe in die Haut oder in das Bindegewebe und die klinische/radiologische Untersuchung auf Metastasen.

b: Die pathologische Einteilung beinhaltet die Untersuchung von Gewebe des Primärtumors zur Feststellung der Tumordicke und/oder dessen Eindringtiefe in die Haut oder in das Bindegewebe und pathologische Informationen der regionären Lymphknoten nach teilweiser (z. B. Wächterlymphknotenbiopsie) oder vollständiger Lymphadenektomie.

Histologische und molekularpathologische Diagnostik des malignen Melanoms

Wie bereits erwähnt gibt es vier histopathologische Subtypen des kutanen malignen Melanoms: die häufigsten Formen sind das superfiziell spreitende Melanom (Häufigkeit ca. 60 %), das in seinem Aussehen sehr charakteristisch ist und die Kriterien der ABCDE-Regel häufig erfüllt, sowie das noduläre Melanom (Häufigkeit ca. 20 %), welches durch ein vertikales Wachstum gekennzeichnet ist und in einen Knoten übergeht. Die Kriterien der ABCDE-Regel werden hier oft nicht erfüllt und das noduläre Melanom wird meist erst diagnostiziert, wenn es ulzeriert. Seltener kommen das Lentigo-maligna-Melanom (Häufigkeit ca. 10 %), das sich oft auf bereits seit Jahren bestehenden dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentläsionen bildet und meist im Bereich lichtexponierter Areale auftritt, sowie das akrolentiginöse Melanom (Häufigkeit ca. 5 %) vor, das vermehrt auf der Hand, Fußsohle oder den Nägeln zu finden ist und häufig erst erkannt wird, wenn der Tumor ulzeriert. Die restlichen 5 % sind seltene Melanom-Varianten, zu denen z. B. das maligne Melanom der Schleimhäute, das desmoplastische maligne Melanom, das maligne Melanom auf großem kongenitalen Nävus oder das maligne Melanom bei unbekanntem Primärtumor gehören (6).

In zahlreichen Melanomen wurden außerdem Mutationen in den Onkogenen BRAF (Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf) und NRAS (Neuroblastoma Rat Sarcoma Oncogene) gefunden. Aktivierende Mutationen in diesen Genen führen zu einer Aktivierung des Mitogen-Activated Protein Kinase (MAP)-Weges und somit zu einer Verstärkung des Tumorwachstums und dem Fortschreiten der Erkrankung (19). Eine aktivierende BRAF-Mutation liegt bei ca. 50 % der Patienten mit einem malignen Melanom vor, wobei es sich meistens um eine Mutation im Codon 600 handelt, die zu einem Austausch von Valin (V) gegen Glutaminsäure (E) oder Lysin (K) führt (BRAF V600E/K-Mutation). Diese Mutation fördert z. B. die Proliferation von Tumorzellen (2, 20, 21). Eine NRAS-Mutation kann bei ca. 15 % der malignen Melanome nachgewiesen werden. Auch diese Mutation führt zu einer schlechten Prognose der Erkrankung. Eine BRAF-Mutation schließt eine NRAS-Mutation aus (2, 22-24).

In ca. 14 % der Melanome wurde eine Mutation im Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate-Dependent Rac Exchange Factor 2 (PREX2) entdeckt. Welche Rolle diese Mutation im Melanom spielt, ist jedoch noch unklar (25). Eher selten (in 5 % der akrolentiginösen Melanome und Schleimhautmelanome) findet sich eine aktivierende Mutation in der Rezeptor-Tyrosin-Kinase (KIT) (2, 26, 27). Der KIT-Rat Sarcoma (RAS)-Rat Fibrosarcoma (RAF)-Signalweg ist bei der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms äußerst relevant, da die oben beschriebenen Mutationen wichtige Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie bieten (28). So empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie ab Stadium IIIB auf Mutationen in BRAF, NRAS bzw. KIT zu testen und gegebenenfalls eine entsprechende zielgerichtete Therapie einzuleiten (2).

Zielpopulation

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bei erwachsenen Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion angezeigt.

Die Zielpopulation umfasst somit erwachsene Patienten, die an einem kutanen Melanom mit Lymphknotenbeteiligung erkrankt sind und in das klinische Stadium III eingeteilt werden. Alle Tumoranteile müssen vor Beginn der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab vollständig reseziert worden sein (sogenannte R0-Resektion). Zum klinischen Stadium III gehören gemäß der 7. Fassung der AJCC-Klassifikation die pathologischen Substadien IIIA, IIIB und IIIC (2, 15). Legt man die 8. Fassung der AJCC-Klassifikation zugrunde, so gehören die pathologischen Substadien IIIA, IIIB, IIIC und IIID zur Zielpopulation (2, 14).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Mortalität/erneutes Auftreten der Erkrankung

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 (8).

Patienten mit Melanomen im Stadium I haben grundsätzlich eine gute Prognose und die Überlebensaussichten sind nur geringfügig eingeschränkt. So gehen kürzlich durchgeführte internationale Analysen von einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 98 % im Stadium I aus (14). Bei Patienten im Stadium II sind die Überlebensaussichten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90 % niedriger als bei Stadium I-Patienten; bei Patienten im Stadium III beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch 77 % (14). Frühere Untersuchungen gehen sogar von einem 5-Jahres-Gesamtüberleben im Stadium III von nur 63 % aus (29).

Patienten mit einem Stadium III-Melanom sind allerdings hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens eine prognostisch sehr heterogene Population. Neuere Analysen mit 4.582 Patienten, welche nach der 8. Auflage der AJCC-Fassung klassifiziert wurden, gaben 5-Jahres-Überlebensraten von 93 % (Stadium IIIA), 83 % (Stadium IIIB), 69 % (Stadium IIIC) und 32 % (Stadium IIID) an und bestätigten ebenfalls die große Varianz innerhalb dieser Patientenpopulation (14). Das RKI geht je nach Substadium von einem relativen 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen ca. 40 % und 90 % aus (siehe Abbildung 1) (13). Diese Unterschiede werden durch ein Literaturreview von Svedman et al., in welchem 26 Studien mit insgesamt 152.422 europäischen Melanom-Patienten in den Jahren von 1978 bis 2011 analysiert wurden, bestätigt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Melanom-Patienten im Stadium III lag hier zwischen 41 % und 71 %, somit verstarben 29 %-59 % der Patienten innerhalb von fünf Jahren (30). Diese Heterogenität in den Überlebenszeiten liegt in den

Substadien begründet und wurde bereits in früheren Analysen von Balch et al. gezeigt, die bei 3.307 Patienten im Stadium III das 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der einzelnen Substadien untersuchten. Hier waren die 5-Jahres-Überlebensraten 78 % (IIIA), 59 % (IIIB) bzw. 40 % (IIIC) (15).

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 (31, 32). 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 (33). Bestätigt wird dieses Ergebnis in einer US-amerikanischen Studie, in der bei 54 % der Patienten im Stadium III ein Rezidiv auftrat (34). Die Wahrscheinlichkeit, im Stadium III ein Rezidiv zu erleiden, hängt – wie die Mortalität – ebenfalls stark vom jeweiligen Substadium ab. Das Risiko, innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv zu erleiden, zeigt sich anhand der in Studien häufig ermittelten rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate. Svedman et al. gaben die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Stadium III mit 28 %-44 % an; somit trat bei 56 %-72 % der Patienten innerhalb dieses Zeitraumes die Erkrankung erneut auf (30). 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) (35).

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

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. So werden zahlreiche Therapieoptionen laut der aktuellen deutschen Leitlinie für die adjuvante Therapie des Stadium III-Melanoms ausgeschlossen, beispielsweise die Gabe des Chemotherapeutikums Dacarbazin oder die Gabe von unspezifischen Immunstimulanzien (z. B. Levamisol). Empfohlen wird bisher vor allem eine adjuvante Interferon-Therapie in den Stadien IIB/C und III sowie die regelmäßige körperliche Untersuchung durch den Arzt im Rahmen der bereits beschriebenen Nachsorge und die Anleitung der Patienten zur Selbstuntersuchung, um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu entdecken und somit die Heilungschancen zu erhöhen (2).

Sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten ist durchaus die Bereitschaft vorhanden, gewisse Nebenwirkungen einer adjuvanten Therapie in Kauf zu nehmen, wenn dadurch eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden könnte. So belegen Befragungen, dass von den Patienten milde bis moderate Nebenwirkungen akzeptiert wurden, wenn die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre rezidivfrei zu sein, 50 % betrug; schwere Nebenwirkungen wurden akzeptiert, wenn die Wahrscheinlichkeit bei 75 % lag (36).

Grundsätzlich stehen für eine adjuvante Behandlung der Patienten einige Wirkstoffe/Therapieansätze zur Verfügung, jedoch ist es schwierig, für die sowohl klinisch als auch prognostisch sehr heterogene Patientengruppe mit einem Melanom im Stadium III, eine Standardtherapie abzuleiten. Die für Patienten in den Stadien II und III empfohlene Interferon-Therapie wird im Folgenden erläutert.

Interferon alfa als zugelassene Option in der adjuvanten Therapie

Der wichtigste Wirkstoff, der bisher in der adjuvanten Therapie des Melanoms in verschiedenen Dosen zum Einsatz kommt, ist Interferon alfa (Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b). Interferone dienen allgemein zur Aktivierung des Immunsystems im Kampf gegen möglicherweise noch vorhandene Krebszellen und ist sowohl in den USA als auch in Europa für die adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen. Die Zulassungsstudie für Interferon alfa-2b zeigte einen Vorteil von Hochdosis-Interferon für Hochrisikopatienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. So wurde das progressionsfreie Überleben unter einer Interferon-Therapie im Median von einem Jahr auf 1,7 Jahre verlängert, das Gesamtüberleben verlängerte sich im Median von 2,8 Jahre auf 3,8 Jahre (37). Verschiedene nachfolgende systematische Reviews bzw. Meta-Analysen zahlreicher – zwar hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulationen und Dosierungsschemata sehr heterogener – Studien zeigten einen signifikanten, jedoch kleinen Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben durch die Therapie mit Interferon alfa. Der positive Effekt von Interferon alfa auf das Gesamtüberleben wurde teilweise jedoch als nicht signifikant angesehen (38-43).

Bezüglich der optimalen Dosierung von Interferon alfa im Rahmen der adjuvanten Therapie gibt es allerdings äußerst widersprüchliche Ergebnisse. Unter einer Niedrigdosistherapie mit Interferon alfa-2a, die in Europa neben der Hochdosistherapie – allerdings nur im Stadium II – zugelassen ist, zeigten sich in einigen Studien signifikant positive Effekte vor allem auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten, in geringerem Maße auch auf das Gesamtüberleben (31, 44, 45). Weitere Studien sahen diese Effekte der Niedrigdosistherapie jedoch als nicht signifikant an (46-50). Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse konnte für kein Interferon-Schema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferon-Schema gezeigt werden (2).

Unter einer Therapie mit Interferon kann es zu dosisabhängigen Nebenwirkungen kommen, welche die Lebensqualität der Patienten sehr einschränken. Zu den Nebenwirkungen gehören beispielsweise das Fatigue-Syndrom, schwere grippeähnliche Symptome, Myalgie, Übelkeit,

Gewichtsverlust, neuropsychiatrische Symptome oder die Verschlechterung des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. Außerdem ist Interferon hepatotoxisch (49, 51, 52). Diese Nebenwirkungen können für den Patienten so belastend sein, dass die Therapie abgebrochen wird, wie frühere Studien zeigten. Bereits in einer Niedrigdosisstudie brachen bis zu 15 % der Patienten die Studie wegen der Nebenwirkungen ab, die Hochdosistherapie wurde in einer weiteren Studie von 28,6 % der Patienten abgebrochen (48, 53). Die aktuelle deutsche Leitlinie weist besonders auf das Toxizitätspotential von Interferon alfa hin. Somit muss in der adjuvanten Therapie sorgfältig hinsichtlich des zu erwartenden Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden, da nicht alle Patienten rezidivieren (2).

Unklar ist auch, welche Patientengruppen besonders gut auf eine Therapie mit Interferon alfa ansprechen. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse mit patientenindividuellen Daten fand keine Unterschiede bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Lage des Primärtumors, der Tumordicke oder des Tumorstadiums (+/-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen) (43). Lediglich bei Patienten mit ulzeriertem Tumor wurde ein positiver Effekt von Interferon angenommen, was bereits in früheren Untersuchungen gezeigt wurde (39, 54).

Prinzipiell kann eine adjuvante Therapie mit Interferon alfa im Stadium III des malignen Melanoms durchgeführt werden, ist jedoch aufgrund der Tatsache, dass es Unklarheiten bei der Dosierung, der Behandlungsdauer und der am besten ansprechenden Tumorstadien gibt, sehr kritisch zu betrachten. Hinzu kommt die hohe Toxizität von Interferon alfa mit den entsprechenden Nebenwirkungen. Insgesamt kann die adjuvante Interferon alfa-Therapie im Stadium III des malignen Melanoms nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Radiotherapie

Zur lokalen Tumorkontrolle kann prinzipiell auch eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Die Bestrahlung der Umgebung des Primärtumors nach der chirurgischen Entfernung ist vor allem bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko angezeigt, z. B. bei Tumoren mit Tumordicke > 4 mm, bei ulzerierten Tumoren oder bei In-transit- und Satelliten-Metastasen. Sind multiple metastasierte Lymphknoten vorhanden, kann auch eine Bestrahlung der betroffenen Lymphknoten erfolgen (2, 55, 56).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine postoperativ durchgeführte adjuvante Strahlentherapie bei Metastasen in den Lymphknoten eine signifikant höhere lokoregionäre Kontrollrate bewirkt: nur 21 % der Patienten erlitten nach adjuvanter Strahlentherapie ein Rezidiv in den Lymphknoten, während dies bei 36 % der Patienten ohne adjuvante Strahlentherapie der Fall war. Es wurden jedoch weder das allgemeine rezidivfreie Überleben noch das Gesamtüberleben beeinflusst (57). Ähnliche Ergebnisse traten bereits in einer früheren Studie auf. Auch hier zeigte sich eine Verringerung von Rezidiven in den Lymphknoten nach postoperativer Radiotherapie, ohne dass jedoch ein Vorteil im rezidivfreien Überleben oder im Gesamtüberleben zu erkennen war (58).

Während bzw. nach einer Strahlentherapie kann es zu starken Nebenwirkungen wie beispielsweise einer akuten Dermatitis oder langfristig auch zu einem Lymphödem kommen

(2, 55, 59). Daher wird eine postoperative Strahlentherapie nur beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren empfohlen (drei befallene Lymphknoten oder Kapseldurchbruch oder Lymphknotenmetastase > 3 cm oder ein lymphogenes Rezidiv). Letztendlich kann damit die Symptombefreiheit verbessert werden, jedoch wird keine Lebensverlängerung erzielt (2). Daher ist die Radiotherapie beim adjuvanten Melanom im Stadium III – ebenso wie die adjuvante Interferon-Therapie – nur unter bestimmten Voraussetzungen zu empfehlen.

Weitere mögliche adjuvante Wirkstoffe

Wie bereits unter 3.2.1 erwähnt, weisen ca. 50 % der Melanom-Patienten eine Mutation im BRAF-Onkogen auf (V600E/K-Mutation), wodurch die Proliferation von Tumorzellen gefördert wird. Diese Mutation ist ein wichtiger Angriffspunkt für zielgerichtete Wirkstoffe, die als Signaltransduktionsinhibitoren fungieren. Vemurafenib ist ein selektiver BRAF-Inhibitor, der in Europa für das fortgeschrittene Melanom zugelassen ist, jedoch nur für Patienten mit einer BRAF V600-Mutation. Vemurafenib führte in der Zulassungsstudie zu einem verbesserten Gesamtüberleben sowie einem verlängerten rezidivfreien Überleben von Patienten mit einem nicht resezierbaren Melanom. Als Vergleich diente das Chemotherapeutikum Dacarbazin (60). Die BRIM8-Studie untersucht derzeit die Wirkung von Vemurafenib im Vergleich zu Placebo im Bereich der adjuvanten Therapie bei Patienten im Stadium IIC bzw. III mit komplett reseziertem Tumor, die eine BRAF V600-Mutation aufweisen. Erste Ergebnisse legen einen positiven Einfluss von Vemurafenib auf das rezidivfreie Überleben von Patienten in den Stadien IIC, IIIA und IIIB nahe, jedoch scheinen Patienten im Stadium IIIC nicht von einer Behandlung mit Vemurafenib zu profitieren (61).

Ebenfalls in Europa für das fortgeschrittene Melanom zugelassen ist die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem Mitogen-activated Protein Kinase Kinase (MEK)-Inhibitor Trametinib. Diese beiden Wirkstoffe greifen an zwei unterschiedlichen Stellen im MAP-Kinase-Signalweg ein, was zu einem verlängerten rezidivfreien Überleben im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor führt (62, 63). Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib/Trametinib ist mittlerweile auch für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms bei Stadium III-Patienten, die eine BRAF V600-Mutation aufweisen, zugelassen (64, 65). In der COMBI-AD-Studie führte die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv-Risikos im Vergleich zu Placebo. So betrug unter der Kombinationstherapie die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate 58 % im Vergleich zu 39 % unter Placebo. Auch die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate war mit 86 % unter der Kombinationstherapie höher als in der Vergleichsgruppe (77 %). Die Kombinationstherapie ging jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen einher (vor allem Fieber, Fatigue und Übelkeit), was bei 26 % der Patienten zu einem Therapieabbruch führte (66).

In den letzten Jahren hat sich die Immuntherapie bei der Behandlung verschiedenster Krebsarten als immer wichtiger erwiesen (67). Eine große Rolle spielen dabei sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, wie z. B. Ipilimumab, der erste Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4)-Inhibitor, der beim malignen Melanom eingesetzt wurde. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den CTLA-4-Rezeptor, der die Aktivität von T-Zellen reguliert. Durch die Bindung von Ipilimumab an CTLA-4 werden die T-Zellen aktiviert und

können dann die Tumorzellen angreifen (68). Es konnte gezeigt werden, dass Ipilimumab das Gesamtüberleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom verlängerte und ist daher für diese Indikation in Europa zugelassen, jedoch kam es auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, vor allem im Bereich des Gastrointestinaltraktes (69, 70). In der EORTC 18071 Studie, in der Ipilimumab als adjuvante Therapie bei Stadium III-Patienten getestet wurde, hatten die mit Ipilimumab behandelten Patienten hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens signifikante Vorteile, jedoch traten bei 54 % der Patienten Grad 3- bzw. Grad 4-Nebenwirkungen auf und 52 % der Patienten beendeten deshalb die Behandlung. 1 % der Patienten verstarb aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen (71, 72). Weitere Studien bekräftigten die positiven Resultate einer adjuvanten Therapie mit Ipilimumab beim Melanom, jedoch führten die Nebenwirkungen zu zahlreichen Studienabbrüchen (73, 74). Anders als in den USA liegt für die adjuvante Anwendung von Ipilimumab beim malignen Melanom in Europa keine Zulassung vor, kann aber nach Empfehlung der aktuellen deutschen Leitlinie prinzipiell als Behandlungsmöglichkeit unter bestimmten Voraussetzungen in Betracht gezogen werden (2).

Der Wirkstoff Nivolumab ist ein gegen den Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor gerichteter Antikörper, der in Europa beim fortgeschrittenen Melanom als Monotherapie bzw. in Kombination mit Ipilimumab zugelassen ist (75). Sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Ipilimumab zeigte Nivolumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom signifikant positive Effekte auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben (76-78). Die Untersuchung des adjuvanten Einsatzes von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zu einer Ipilimumab-Monotherapie konnte in der CheckMate 238 Studie bei Stadium IIIB/C- bzw. Stadium IV-Patienten mit einem vollständig resezierten Tumor eine statistisch signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens zeigen. Unter Nivolumab lag die rezidivfreie 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten im Stadium IIIB oder IIIC bei 72,3 % und unter Ipilimumab nur bei 61,6 %. Auch im Stadium IV war eine erhöhte rezidivfreie 1-Jahres-Überlebensrate unter der Nivolumab-Monotherapie im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie zu beobachten. Grad 3- bzw. Grad 4-Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Therapie standen, traten bei 14,4 % der Patienten unter Nivolumab auf, jedoch beendeten nur 9,7 % der Patienten die Studie aufgrund dieser Nebenwirkungen vorzeitig, während unter Ipilimumab im Zusammenhang mit der Therapie bei 45,9 % der Patienten Grad 3- bzw. Grad 4-Nebenwirkungen auftraten und 42,6 % der Patienten die Therapie vorzeitig beendeten (79). Nivolumab als Monotherapie ist in Europa in der adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms zugelassen (75).

Angaben dazu, wie viele Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit in Deutschland eine adjuvante Therapie erhalten, liegen bisher nur für die adjuvante Interferon-Therapie vor. In einer retrospektiven Analyse wurde der adjuvante Einsatz von Interferon alfa bei Patienten mit einem vollständig resezierten Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium IIIB und IIIC) in Deutschland, England und Frankreich untersucht. Nach dieser Untersuchung wurde Interferon als adjuvante Therapie in Deutschland nur bei 33,5 % der für eine adjuvante Therapie in Frage kommenden Patienten eingesetzt. Dabei kam hauptsächlich die Niedrigdosistherapie zum Einsatz, unter der Hochdosistherapie kam es häufig zur Dosisreduktion oder

Therapieabbruch aufgrund der Nebenwirkungen (53). Eine weitere Untersuchung geht von höheren Werten in Deutschland aus. Laut dieser Analyse bekommen 56,8 % der Patienten im Stadium III eine adjuvante Interferon-Therapie. Diese Diskrepanz in den Werten könnte daran liegen, dass in dieser Untersuchung auch Stadium IIIA-Patienten eingeschlossen waren (53, 80). Insgesamt lässt sich feststellen, dass viele Patienten, die für eine adjuvante Interferon-Therapie in Frage kämen, diese nicht erhalten und dass der Grund hierfür die hohe Nebenwirkungsrate sein dürfte.

Aufgrund der hohen Rezidiv-Gefahr im vorliegenden Anwendungsgebiet und der damit einhergehenden steigenden Mortalität ist der Bedarf an zuverlässigen und nebenwirkungsarmen Wirkstoffen für die adjuvante Therapie daher weiterhin sehr hoch und wird von den Patienten bzw. den Ärzten prinzipiell auch gewünscht (36).

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab

Der monoklonale Antikörper Pembrolizumab erhielt am 17.07.2015 die Zulassung für die Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (4, 5). Pembrolizumab ist im Vergleich zu Ipilimumab mit einem längeren progressionsfreien Überleben und einem längeren Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Melanom assoziiert, unabhängig vom BRAF-Status und der Expression des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (81). Im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie erwies sich Pembrolizumab ebenfalls deutlich wirksamer und verträglicher (82).

Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab beruht auf der Bindung an den PD-1-Rezeptor, welcher normalerweise die beiden Liganden PD-L1 und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) bindet. Die Bindung von PD-L1 an PD-1 bewirkt eine negative Regulation der T-Zellproliferation (83-85). Der PD-1-Rezeptor übt so eine wichtige Rolle bei der Immunregulation aus und schützt die gesunden Zellen vor einem Angriff durch das Immunsystem. Er wird auch als Immun-Checkpoint bezeichnet. Eine sogenannte Checkpoint-Inhibition durch PD-1-Inhibitoren, wie z. B. Pembrolizumab, führt zu einer Vermehrung der zytotoxischen T-Zellen und die Immunreaktion gegen die Tumorzellen wird aktiviert (86-88).

Aus den vorgelegten Daten der KEYNOTE 054 Studie zeigt sich ein signifikanter Nutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo für das rezidivfreie Überleben von Melanom-Patienten, die sich im Stadium III befinden und eine komplette Resektion aller Tumoranteile aufweisen. Die rezidivfreie 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten im Stadium III war 75,4 % unter Pembrolizumab und 61,0 % unter Placebo. Nach 18 Monaten waren noch 71,4 % der Patienten unter Pembrolizumab und 53,2 % unter Placebo rezidivfrei. Das Hazard Ratio (HR) betrug 0,57 (0,43 – 0,74), das Risiko eines Rezidivs war mit Pembrolizumab um 43 % reduziert.

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. Ein leichter (nicht signifikanter) Nutzen wurde bei Patienten mit einem ulzerierten Melanom festgestellt (16).

Die in Modul 4A dieses Dossiers dargestellten 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einen umfassenden Überblick zu epidemiologischen Daten des Melanoms (ICD-10 C43 „Malignes Melanom der Haut“) bietet das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI. Die hier gezeigten Daten zu Prävalenz und Inzidenz ergeben sich daher vorwiegend aus den Angaben des ZfKD. Ergänzend dazu werden Angaben der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) dargestellt.

Das RKI prognostiziert für das maligne Melanom für das Jahr 2018 in Deutschland eine Inzidenz von 11.400 Männern und 10.500 Frauen (8). In Tabelle 3-5 sind die wichtigsten epidemiologischen Zahlen für das maligne Melanom in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43

	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
Neuerkrankungen	11.300	10.810	10.910	10.310	11.400	10.500
Rohe Erkrankungsrate ^a	28,6	26,3	27,5	25,0	28,2	25,2
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	20,6	19,8	19,5	18,6	19,4	18,6
Mittleres Erkrankungsalter ^c	67	59	67	60		

	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mortalität	2013		2014		2015	
Sterbefälle	1.787	1.255	1.804	1.270	1.767	1.287
Rohe Sterberate ^a	4,5	3,1	4,5	3,1	4,4	3,1
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	3,0	1,7	2,9	1,7	2,8	1,7
Mittleres Sterbealter ^c	72	75	73	75	74	76
Prävalenz und Überlebensraten			5 Jahre		10 Jahre	
Prävalenz			47.600	49.000	78.200	84.500
Absolute Überlebensrate (2013-2014) ^d			78 (73-81)	86 (81-88)	65 (59-69)	77 (71-80)
Relative Überlebensrate (2013-2014) ^d			91 (87-93)	94 (89-97)	89 (83-94)	94 (89-99)
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

Quelle: modifiziert nach (8)

Die Indikation von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms beschränkt sich auf erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III und Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion. Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3 zunächst die Darstellung der epidemiologischen Daten hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms und in Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten im Stadium III ermittelt, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen.

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Das Melanom ist in Deutschland derzeit die fünfthäufigste Krebsart, sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Datenstand 2014) (8). Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenzen (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt; hier zum Zeitpunkt 31.12.2014) mit 49.000 Frauen und 47.600 Männern an (siehe Tabelle 3-5). Damit ergibt sich eine Gesamt-5-Jahres-Prävalenz für beide Geschlechter von 96.600 (8). In Tabelle 3-6 sind ergänzend die 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2010 bis 2014 dargestellt, abgefragt aus der Datenbank des ZfKD (89). Im Vergleich mit Tabelle 3-5 ergeben sich leicht abweichende Fallzahlen im Jahr 2014 (48.986 prävalente Frauen und 47.562 prävalente Männer bei einer Datenbankabfrage des ZfKD (siehe Tabelle 3-6 (89)). Generell gibt es kaum geschlechtsspezifische Unterschiede.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms der Jahre 2010 bis 2014, getrennt nach Geschlecht

	2010	2011	2012	2013	2014
Prävalenz Frauen	43.298	46.316	48.247	49.125	48.986
Prävalenz Männer	40.680	43.812	46.082	47.232	47.562
Prävalenz Gesamt	83.978	90.128	94.329	96.357	96.548

Quelle (89)

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Im Jahr 2014 lag laut des vom RKI veröffentlichten Berichts „Krebs in Deutschland“ die Zahl der Neuerkrankungen bei den Frauen bei 10.310, bei den Männern bei 10.910 (siehe Tabelle 3-5 (8)). Somit sind in Deutschland im Jahr 2014 insgesamt 21.220 Menschen an einem malignen Melanom erkrankt. Aus diesen Zahlen lässt sich eine jährliche rohe Erkrankungsrate für das Jahr 2014 von 25,0 pro 100.000 Frauen bzw. von 27,5 pro 100.000 Männer ableiten (8, 89). Generell stiegen zwischen den Jahren 1999 und 2012 die rohen Erkrankungsraten jährlich um 2,8 % bei Frauen und um 6,1 % bei Männern (2). Für das Jahr 2018 wird derzeit von einer geschätzten rohen Erkrankungsrate von 25,2 pro 100.000 Frauen bzw. von 28,2 pro 100.000 Männern ausgegangen (siehe Tabelle 3-5 (8)). Eine Datenbankabfrage beim ZfKD lieferte zusätzlich Angaben zu altersstandardisierten Inzidenzraten. In Tabelle 3-7 sind diese und die Anzahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2010 bis 2014 dargestellt. Wie bereits im Abschnitt Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD erwähnt, ergeben sich im Vergleich mit Tabelle 3-5 leicht abweichende Fallzahlen für die Neuerkrankungen (10.313 neu erkrankte Frauen und 10.917 neu erkrankte Männer für das Jahr 2014 bei einer Datenbankabfrage des ZfKD (siehe Tabelle 3-7 (89)), im Gegensatz zu 10.310 neu erkrankten Frauen und 10.910 neu erkrankten Männern in der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ des RKI (siehe Tabelle 3-5 (8)).

Tabelle 3-7: Neuerkrankungen und Inzidenzraten für die Jahre 2010-2014 (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43, Datenbasis ZfKD

Jahr	Männer		Frauen		Gesamt
	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl
2010	10.494	19,6	10.624	19,7	21.118
2011	11.050	20,9	11.044	20,5	22.094
2012	10.745	19,8	10.666	19,7	21.411
2013	11.302	20,6	10.811	19,8	22.113
2014	10.917	19,5	10.313	18,6	21.230

Quelle: (89)

Betrachtet man die Neuerkrankungsraten in verschiedenen Altersklassen, so zeigen sich altersspezifische Unterschiede. Im Mittel erkranken Frauen mit 60 Jahren, Männer dagegen mit 67 Jahren an einem malignen Melanom (Median; Datenstand für das Jahr 2014) (8). Generell steigt mit zunehmendem Alter die Anzahl an Neuerkrankungen (siehe Abbildung 2). Im Jahr 2014 lag die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei 18,6 Fällen pro 100.000 Frauen und bei 19,5 Fällen pro 100.000 Männer (8, 89). Seit 2008 stiegen die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten sprunghaft an, wahrscheinlich als Folge des 2008 neu eingeführten Hautkrebsscreenings (8).

Kinder und Jugendliche machen nur einen geringen Prozentsatz der Neuerkrankungen aus. Lediglich 0,28 % der Patienten im Jahr 2014 sind unter 19 Jahre alt (89). Somit kann in der weiteren Berechnung davon ausgegangen werden, dass es sich fast ausschließlich um erwachsene Patienten handelt und ein weiterer Berechnungsschritt zum Ausschluss minderjähriger Patienten nicht nötig ist.

In Abbildung 2 sind die altersspezifischen Erkrankungsrate nach Geschlecht dargestellt. Hier wird deutlich, dass bei Patienten unter 55 Jahren mehr Frauen als Männer betroffen sind, während in den höheren Altersklassen deutlich mehr Männer an einem malignen Melanom erkranken.

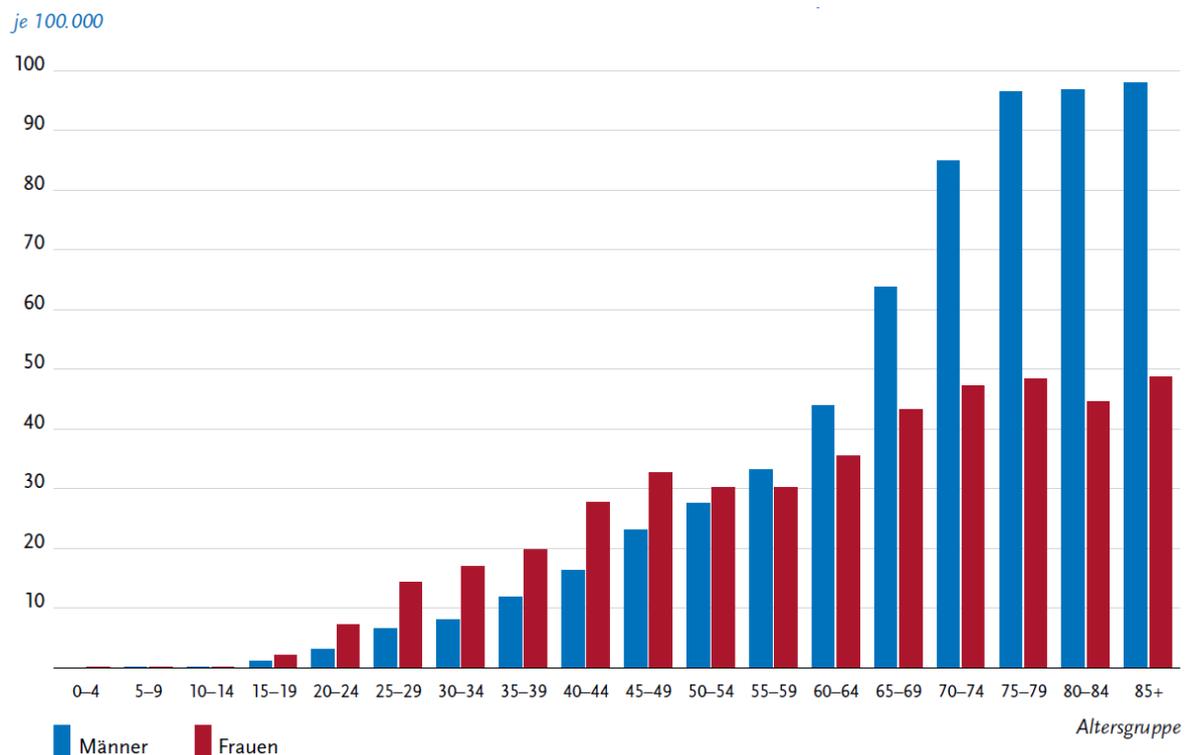


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für die Jahre 2013 und 2014 beim malignen Melanom.

Quelle: (8)

Generell haben Patienten, die unter einem malignen Melanom leiden eine gute Prognose. Die rohe Sterberate betrug im Jahr 2015 für Männer 4,4 Fälle pro 100.000 Einwohner, für Frauen 3,1 Fälle pro 100.000 Einwohner. Entsprechend hoch sind die 5-Jahres-Überlebensraten der betroffenen Patienten. Während 94 % der Frauen nach fünf Jahren noch am Leben sind, sind es bei den Männern noch 91 % (siehe Tabelle 3-5 (8)).

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis GEKID

Für das Jahr 2014 berichtet die GEKID 9.443 neu erkrankte Frauen und 10.505 neu erkrankte Männer. Insgesamt gab es damit 2014 in Deutschland 19.948 Neuerkrankungen (90). Die von der GEKID berichtete Inzidenz fällt also geringer aus als die des ZfKD. Für die Jahre 2010 bis 2014 werden von der GEKID die in Tabelle 3-8 dargestellten Inzidenzraten und Fallzahlen angegeben.

Tabelle 3-8: Neuerkrankungen und Inzidenzraten für die Jahre 2010-2014 (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43, Datenbasis GEKID

Jahr	Männer		Frauen		Gesamt
	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl
2010	10.032	18,8	10.041	18,6	20.073
2011	10.364	19,6	10.184	18,6	20.548
2012	10.285	18,9	10.032	18,3	20.317
2013	10.616	19,3	9.706	17,5	20.322
2014	10.505	18,6	9.443	16,6	19.948

Quelle: (90)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits erwähnt, stieg die Inzidenz des Melanoms in Deutschland in den letzten Jahrzehnten an und hat sich seit 1970 mehr als verfünffacht. Dies ist zum einen auf veränderte Urlaubs- und Freizeitgewohnheiten, im jüngeren Zeitraum aber auch auf das seit 2008 von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bezahlte Hautkrebscreening zurückzuführen, durch das mehr maligne Melanome – vor allem im frühen Stadium I – diagnostiziert werden (2, 13, 18).

Betrachtet man die rohen Inzidenz- und Prävalenzraten der letzten Jahre (Datenbasis ZfKD), so wird deutlich, dass in den letzten Jahren nur noch geringfügige Schwankungen hinsichtlich der erkrankten Patienten bestehen (89). Somit wird von einer konstanten rohen Rate der 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms für die Jahre 2019-2024 ausgegangen. In Tabelle 3-9 sind die rohen Inzidenzraten und rohen 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2010–2014 zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Geschlechtsspezifische rohe 5-Jahres-Prävalenz und rohe Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner

	2010	2011	2012	2013	2014
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Frauen	104,0	111,2	115,8	119,2	118,4
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Männer	101,4	109,0	114,2	119,4	119,4
Rohe Inzidenzrate Frauen	25,5	26,9	25,9	26,3	25,0
Rohe Inzidenzrate Männer	26,2	28,2	27,3	28,6	27,5

Quelle: (89)

Da die rohen 5-Jahres-Prävalenzen in den Jahren 2010-2014 nur geringfügig schwankten, wird für die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz vereinfachend die letzte beim ZfKD verfügbare 5-Jahres-Prävalenz von 118,4 für Frauen bzw. 119,4 für Männer pro 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-9 (89)) als konstant angenommen und für die weitere Berechnung verwendet. Trotz der Annahme, dass es sich um konstante Werte handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Schwankungen unterliegen.

Auch die Inzidenzraten unterlagen in den Jahren 2010-2014 nur geringfügigen Schwankungen (siehe Tabelle 3-9 (89)). Entsprechend wird auch für die Schätzung der Inzidenzrate für die Jahre 2019-2024 die vom ZfKD veröffentlichte rohe Inzidenzrate des Jahres 2014 von 25,0 für Frauen bzw. 27,5 für Männer pro 100.000 Einwohner als konstant betrachtet. Diese Werte ähneln den vom RKI für 2018 prognostizierten Inzidenzraten von 25,2 für Frauen und 28,2 für Männer pro 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-5).

Für die Berechnung der Prävalenz und der Inzidenz des malignen Melanoms für die kommenden fünf Jahre werden für das jeweilige Jahr die geschlechtsspezifischen rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014 sowie die rohen Inzidenzraten des Jahres 2014 mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl an Männern und Frauen multipliziert (91). Es wird mit der Annahme gerechnet, dass sich in Zukunft eine schwächere Zuwanderung (Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung, G1-L1-W1) einstellen wird (91). Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 stellen die vorausgerechneten Zahlen zur 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms für die Jahre 2019-2024 dar.

Tabelle 3-10: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms

Jahr	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a
2019	47.949	48.988	96.937
2020	47.909	48.910	96.819
2021	47.827	48.802	96.629
2022	47.736	48.688	96.424
2023	47.637	48.569	96.206
2024	47.528	48.441	95.969

Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den genannten Quellen.
a: Die Berechnung der Anteile der Patienten mit malignem Melanom erfolgte mit ungerundeten Werten.

Quellen: (89, 91)

Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms

Jahr	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a
2019	11.043	10.344	21.387
2020	11.034	10.327	21.361
2021	11.015	10.305	21.320
2022	10.995	10.281	21.276
2023	10.972	10.255	21.227
2024	10.947	10.228	21.175

Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den genannten Quellen.
a: Die Berechnung der Anteile der Patienten mit malignem Melanom erfolgte mit ungerundeten Werten.

Quellen: (89, 91)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	3.921	3.368
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion relevant.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation setzt sich aus drei Teilpopulationen zusammen. Die erste Teilpopulation betrachtet die neu diagnostizierten Patienten mit malignem Melanom im Stadium III. Neben inzidenten Patienten kommen allerdings bei der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab auch prävalente Patienten in Frage. Patienten in den Stadien I, II und III weisen generell ein längeres Überleben auf, allerdings besteht das Risiko des Wiederauftretens des malignen Melanoms. Zum einen sind somit auch Patienten relevant, die im Stadium I und II diagnostiziert wurden, ein Rezidiv bekommen und anschließend in Stadium III fallen (Teilpopulation 2). Zum anderen sind weiterhin prävalente Patienten, die bereits im Stadium III diagnostiziert und behandelt wurden, ein Rezidiv bekommen und sich dann erneut in Stadium III befinden (Teilpopulation 3), Teil des Anwendungsgebiets. Die Zielpopulation ergibt sich damit aus einer Summe der drei beschriebenen Populationen¹.

Teilpopulation 1

Für die Herleitung der neu diagnostizierten Patienten im Stadium III wird zunächst die prognostizierte Inzidenz des Jahres 2019 (21.387 Patienten, siehe Tabelle 3-11) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Schoffer et al. analysierten in einer Studie die Verteilung der verschiedenen Tumorstadien bei neu diagnostizierten Melanom-Patienten in Deutschland zwischen 2002 und 2011. Insgesamt wurden 61.895 Patienten untersucht, davon 49,2 % Männer und 50,8 % Frauen. Von den

¹ Die Berechnung aller einzelnen Rechenschritte erfolgte mit ungerundeten Werten. Die im Fließtext dargestellten Zahlen der einzelnen Berechnungsschritte wurden zur besseren Übersichtlichkeit gerundet angegeben.

eingeschlossenen Patienten wiesen 5,7 % ein malignes Melanom im Stadium III auf. Das 5-Jahres-Überleben betrug für Patienten im Stadium III 56,7 % (18).

Auch das Tumorzentrum München weist einen ähnlichen Anteil neu diagnostizierter Patienten im Stadium III aus. So wurde in der Frühen Nutzenbewertung von Vemurafenib ein Anteil von 6 % der im Stadium III befindlichen Patienten berichtet (92). Dies wurde seitens des IQWiG als plausibel erachtet (93).

Auch in der Frühen Nutzenbewertung von Ipilimumab werden die Anteile der Stadien neu diagnostizierter Patienten auf eine Auswertung des Tumorregisters München bezogen. Hier wird ein Anteil von 3,6 % für sich im Stadium III befindende Patienten ausgewiesen (94).

Diese Daten deutscher Patienten im Stadium III werden gestützt durch zwei internationale Studien aus Schweden und Dänemark. So berichten Rockberg et al., dass 6,7 % der 3.554 eingeschlossenen Patienten mit einem Stadium III-Melanom diagnostiziert wurden. Auch das 5-Jahres-Überleben ist mit 56,9 % dem der deutschen Studie sehr ähnlich (95). Eine Register-Studie aus Dänemark mit ca. 13.000 eingeschlossenen Patienten zeigt einen Anteil von 6,5 % im Stadium III diagnostizierter Melanom-Patienten (96).

Jede der hier angeführten Quellen zeigt, dass der von Schoffer et al. angeführte Anteil von 5,7 % plausibel ist. Da es sich bei dieser Studie um eine deutsche Studie mit einem großen Patientenkollektiv handelt, wird der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante deutsche Versorgungskontext in dieser Erhebung am besten abgebildet und stellt eine valide Datengrundlage dar. Somit wird für die folgende Berechnung der von Schoffer et al. ermittelte Wert herangezogen.

Pembrolizumab kann in der adjuvanten Therapie nur Patienten nach vollständiger Resektion verabreicht werden. Wie auch schon in anderen Frühen Nutzenbewertungen deutlich wurde, kann allerdings nicht bei allen Patienten im Stadium III der Tumor vollständig reseziert werden (92-94, 97). So geht das IQWiG von einem Anteil von 8 % der im Stadium III befindlichen Patienten aus, die keine vollständige Resektion erhalten. Dieser Anteil muss demnach von der Zielpopulation abgezogen werden (97).

Zusammenfassend ergibt sich damit die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation 1, dargestellt in Tabelle 3-13.

1. Die Inzidenz des malignen Melanoms in 2019 beträgt 21.387 Patienten (siehe Tabelle 3-11 (89, 91)).
2. Der Anteil der Patienten mit malignen Melanom im Stadium III beträgt 5,7 % (18). Es ergeben sich somit 1.219 Patienten.
3. Bei 8 % der Patienten im Stadium III kann keine vollständige Resektion vorgenommen werden (97). Es kommen folglich nur 92 % der Patienten im Stadium III für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab in Frage, da für die Behandlung eine vollständige Resektion erfolgt sein muss (4, 5). Damit ergeben sich 1.122 Patienten, die

im Jahr 2019 diagnostiziert werden, sich im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung befinden und bei denen eine vollständige Resektion erfolgen kann.

Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1

Population	Anteil	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
1.) an malignem Melanom neu erkrankte Patienten in 2019		21.387 (siehe Tabelle 3-11)	(89, 91)
2.) Anteil von 1.) an malignem Melanom neu erkrankte Patienten im Stadium III	5,7 %	1.219	(18)
3.) Anteil von 3.) an malignem Melanom neu erkrankte Patienten im Stadium III, bei denen eine vollständige Resektion erfolgen kann	92 %	1.122	(97)

Teilpopulation 2

Wie eingangs beschrieben, sind für das Anwendungsgebiet auch prävalente Patienten relevant, die im Stadium I oder II diagnostiziert wurden und sich durch ein Rezidiv im Stadium III befinden.

Für die Anzahl der prävalenten Patienten im Stadium I und II wird zunächst die Vorausberechnung der 5-Jahres-Prävalenz des RKI für das maligne Melanom im Jahr 2019 herangezogen. Anschließend werden die Anteile der Stadien I und II erneut anhand des durch Schoffer et al. ermittelten Prozentsatzes berechnet (18). Da laut Schoffer et al. das 5-Jahres-Überleben bei Patienten im Stadium II allerdings nur 74,2 % beträgt, wird die Mortalität für das Stadium II der prävalenten Patienten extra einberechnet (18). Die Mortalität im Stadium I liegt bei ca. 3 % und kann somit vernachlässigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich insgesamt trotzdem um eine leichte Unterschätzung der Zielpopulation handelt, da in der 5-Jahres-Prävalenz des RKI bereits die Mortalität des Melanoms aller Stadien einberechnet ist.

Der Anteil an Patienten im Stadium I und II, die sich nach einem Rezidiv im Stadium III befinden, konnte durch drei Studien aus Deutschland ermittelt werden (80, 98, 99). Mervic et al. analysierten 7.338 Melanom-Patienten, die zwischen 1976 und 2008 ein Rezidiv erlitten. Es konnte gezeigt werden, dass 7,4 % dieser Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelten und somit in Stadium III fallen (98).

Neben Mervic et al. werteten auch Lasithiotakis et al. im Jahr 2006 die Anzahl der Patienten aus, die bei der Erstdiagnose keine Metastasen aufwiesen (Stadium I und II), bei denen aber ein Rezidiv mit Lymphknotenmetastasen auftrat (99). Die Autoren berichten, dass von 4.791 Patienten 331 Patienten Lymphknotenmetastasen entwickeln. Es befanden sich somit 6,9 % der Patienten nach einem Rezidiv im Stadium III.

Außerdem wurde anhand einer prospektiven Studie, die zwischen 2008 und 2010 in Deutschland mit 1.006 Patienten durchgeführt wurde, ermittelt, dass 2,2 % der Patienten, die initial im Stadium I oder II diagnostiziert wurden, nach einem Rezidiv in Stadium III kategorisiert werden konnten (80).

Um die Unsicherheiten der einzelnen Quellen zu minimieren, wurde für die Ableitung der prävalenten Patienten im Stadium I und II, die nach einem Rezidiv in Stadium III fallen, der Mittelwert der drei deutschen Studien gebildet. Es ergibt sich somit ein Anteil von 5,5 %.

Zusammenfassend ergibt sich damit die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation 2, dargestellt in Tabelle 3-14.

1. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz ergibt 96.937 Patienten für das Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-10, (89, 91)).
2. Die Anteile der Patienten mit malignem Melanom im Stadium I beträgt 41,5 %, im Stadium II 11,9 % (18). Es ergeben sich somit 40.229 Patienten im Stadium I und 11.536 Patienten im Stadium II.
3. Im Stadium II beträgt das 5-Jahres-Überleben 74,2 % (18). Es ergeben sich 8.559 prävalente Patienten im Stadium II. Die Summe der Patienten im Stadium I und II beträgt somit 48.788 Patienten, wobei 82,5 % der Patienten auf Stadium I und 17,5 % auf Stadium II entfallen.
4. 5,5 % der Patienten in den Stadien I und II erleiden ein Rezidiv und sind anschließend Stadium III zuzuordnen (80, 98, 99). Damit ergeben sich in diesem Schritt 2.683 Patienten.
5. Wie bereits in Teilpopulation 1, müssen auch hier die Patienten, bei denen keine vollständige Resektion möglich ist, vernachlässigt werden. Es verbleiben somit 92 % und es ergeben sich 2.469 Patienten (97).

Tabelle 3-14: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2

Population	Anteil	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
1.) an malignem Melanom erkrankte Patienten in 2019		96.937 (siehe Tabelle 3-10)	(89, 91)
2.) Anteil von 1.) an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium I bzw. an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium II	41,5 % 11,9 %	40.229 11.536	(18)

Population	Anteil	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
3.) Summe aus Anteil von 2.) Prävalente an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium II + Anteil von 2.) an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium I	5-Jahres-Überleben im Stadium II: 74,2 %	8.559 +40.229 = 48.788	(18)
4.) Anteil von 3.) Patienten in den Stadien I und II die ein Rezidiv erleiden und Stadium III zuzuordnen sind	5,5 %	2.683	(80, 98, 99)
5.) Anteil von 5.) Patienten mit Rezidiv im Stadium III, bei denen eine vollständige Resektion erfolgen kann	92 %	2.469	(97)

Teilpopulation 3

In dieser Teilpopulation sind prävalente Patienten relevant, die sich schon bei Erstdiagnose im Stadium III befanden und durch ein Rezidiv erneut Stadium III zugeordnet werden können. Da das 5-Jahres-Überleben der Patienten im Stadium III erheblich vermindert ist, muss hier erneut, wie für Teilpopulation 2, die Mortalität berücksichtigt werden. Wie zuvor, wird für diese Angabe die Publikation von Schoffer et al. herangezogen, da diese Publikation, wie oben erläutert, den deutschen Versorgungskontext am realistischsten widerspiegelt. Das 5-Jahres-Überleben für Patienten im Stadium III wird mit 56,7 % angegeben (18).

Gestützt wird diese Angabe auch durch internationale Daten. So konnte eine schwedische Studie mit 3.554 eingeschlossenen Patienten zeigen, dass das 5-Jahres-Überleben für Stadium III 56,9 % beträgt (95).

Auch hier wird davon ausgegangen, dass es sich um eine leichte Unterschätzung der Zielpopulation handelt, da die 5-Jahres-Prävalenz des RKI bereits die Mortalität des Melanoms aller Stadien berücksichtigt.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten, die im Stadium III diagnostiziert wurden und dann bei einem Rezidiv erneut in Stadium III fallen, erfolgte schrittweise, da keine Publikationen identifiziert werden konnten, bei der dieser Anteil ausgewiesen war. Zunächst wurde der Anteil an Patienten im Stadium III ermittelt, die ein Rezidiv erlitten; anschließend erfolgte die Ermittlung der Aufteilung der Rezidive auf die verschiedenen Stadien.

Eine Publikation von Leiter et al. liefert Daten zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten im Stadium III in Deutschland (33). Hier wurden 33.384 Patienten hinsichtlich des Wiederauftretens von Melanomen untersucht. Bei 4.999 Patienten traten Rezidive auf. Bei Patienten im Stadium III traten diese mit 51 % der Patienten am häufigsten auf.

Auch internationale Daten bestätigen die Plausibilität dieser Zahl. So konnte in einer US-amerikanischen Studie mit 373 Patienten gezeigt werden, dass 54 % der Patienten im Stadium III ein Rezidiv erlitten (34).

Eine kanadische Studie aus dem Jahr 2017 mit 513 Patienten, die das Risiko eines Rezidivs bei Stadium III-Patienten analysierte, berichtet einen etwas höheren Wert von 64 % der Patienten, die ein Rezidiv erlitten (100).

Bei diesem Schritt wird von der Bildung eines Mittelwerts abgesehen. Es handelt sich bei der Studie von Leiter et al. um eine deutsche Studie, die somit den Versorgungskontext des hier vorliegenden Anwendungsgebiets am besten widerspiegelt. Zudem umfasst diese Studie das größte Patientenkollektiv. Somit ist davon auszugehen, dass es sich hier um die valideste Datengrundlage handelt, die für die weitere Berechnung herangezogen werden kann.

Im nächsten Schritt muss nun analysiert werden, wie viele Patienten, die ein Rezidiv erleiden, erneut in Stadium III eingeordnet werden können. Hierzu konnten anhand einer orientierenden Suche nur zwei relevante Publikationen identifiziert werden (35, 100). Eine Studie aus den USA mit 340 eingeschlossenen Stadium III-Patienten, die ein Rezidiv erlitten, ergab, dass ca. 21 % der Patienten mit Rezidiv regionäre Lymphknotenmetastasen aufwiesen und damit erneut dem Stadium III zuzuordnen waren (35). Die Gruppe der Patienten mit lokalen/In-transit-Metastasen kann hier vernachlässigt werden, da die Patienten immer der Gruppe mit den am weitesten fortgeschrittenen Rezidiven zugeordnet wurden. Dies bedeutet, dass Patienten die Lymphknotenmetastasen aufwiesen, auch dieser Patientengruppe zugewiesen wurden, und nicht zu der Gruppe der Patienten mit lokalen/In-transit-Metastasen gezählt wurden.

Diese Zahl wird gestützt durch eine weitere internationale Studie. Weppler et al. betrachteten ebenfalls ausschließlich Patienten des Stadium III und das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, bzw. die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (100). Hier konnten bei 24 % der Patienten Metastasen identifiziert werden, die eine Einordnung in Stadium III erlaubten (100).

Um die Daten aus beiden Studien zu berücksichtigen, wurde hier der Mittelwert aus den Anteilen der Patienten gebildet, die ein Rezidiv erleiden und erneut in Stadium III eingeordnet werden können. Der Mittelwert beträgt 22,5 %.

Zusammenfassend ergibt sich damit die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation 3, dargestellt in Tabelle 3-15.

1. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz ergibt 96.937 Patienten für das Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-10, (89, 91)).

2. Die Anteile der Patienten mit malignem Melanom im Stadium III beträgt 5,7 % (18). Es ergeben sich somit 5.525 Patienten.
3. Im Stadium III beträgt das 5-Jahres-Überleben 56,7 % (18). Es ergeben sich 3.133 prävalente Patienten im Stadium III.
4. Bei 51,0 % der Patienten im Stadium III tritt ein Rezidiv auf. Man erhält somit 1.598 prävalente Patienten (33).
5. Der Anteil der Patienten aus Stadium III die ein Rezidiv erleiden und erneut in Stadium III einzuordnen sind, beträgt 22,5 %. Damit ergeben sich hier 360 Patienten, die im Stadium III diagnostiziert wurden, ein Rezidiv erlitten und erneut in Stadium III fallen (35, 100).
6. Wie bereits in Teilpopulation 1 und 2, müssen auch hier die Patienten, bei denen keine vollständige Resektion möglich ist, vernachlässigt werden. Es verbleiben somit 92 % und es ergeben sich 331 Patienten (97).

Tabelle 3-15: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 3

Population	Anteil	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
1.) an malignem Melanom erkrankte Patienten in 2019		96.937 (siehe Tabelle 3-10)	(89, 91)
2.) Anteil von 1.) an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium III	5,7 %	5.525	(18)
3.) Anteil von 2.) Prävalente an malignem Melanom erkrankte Patienten im Stadium III	5-Jahres-Überleben im Stadium III: 56,7 %	3.133	(18)
4.) Anteil von 3.) Patienten im Stadium III, die ein Rezidiv erleiden	51,0 %	1.598	(33)
5.) Anteil von 4.) Patienten im Stadium III, die ein Rezidiv erleiden und erneut Stadium III zuzuordnen sind	22,5 %	360	(35, 100)
7.) Anteil von 6.) Patienten mit Rezidiv im Stadium III mit Lymphknotenmetastasen, bei denen eine vollständige Resektion erfolgen kann	92 %	331	(97)

Aus der Summe der drei Teilpopulationen ergibt sich somit eine für das Anwendungsgebiet relevante Zielpopulation von 3.921 Patienten (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Summe der Teilpopulationen zur Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl der Patienten
Teilpopulation 1 Am malignen Melanom neu erkrankte Patienten im Stadium III	1.122
Teilpopulation 2 Prävalente Patienten aus Stadium I und II, die ein Rezidiv erleiden und in Stadium III fallen	2.469
Teilpopulation 3 Prävalente Patienten aus Stadium III, die ein Rezidiv erleiden und erneut Stadium III zuzuordnen sind	331
Summe der Teilpopulationen ^a	3.921
a: Die Berechnung aller einzelnen Rechenschritte erfolgte mit ungerundeten Werten. Die dargestellten Zahlen der einzelnen Berechnungsschritte wurden zur besseren Übersichtlichkeit gerundet angegeben.	

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 85,9 % erwachsener Patienten, die in der GKV versichert sind, ergeben sich 3.368 GKV-Patienten in der Zielpopulation (101-103).

Generell kann es aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Patientenzahlen kommen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	erheblich	3.368
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion konnte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden.

Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die allgemeine Beschreibung der Erkrankung (Krankheitsverlauf, Häufigkeit, Prognose des malignen Melanoms) und des therapeutischen Bedarfs wurden primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. „AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms.“ (2) und Angaben des RKI (8, 13) herangezogen. Zusätzlich wurden mittels orientierender Literatursuche identifizierte Publikationen herangezogen und entsprechende Angaben aus Primär- und Sekundärliteratur sowie Fachbüchern und dort zitierten Quellen entnommen. Die identifizierten Publikationen sind an den entsprechenden Stellen referenziert.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zur Schätzung der rohen Rate der 5-Jahres-Prävalenz und der rohen Inzidenzrate für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf die

Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 und auf Datenbank- bzw. Tabellenabfragen des ZfKD und der GEKID (8, 89, 90).

Für die Ableitung der Zielpopulation wurden mittels orientierender Literatursuche identifizierte epidemiologische Publikationen und Studien herangezogen und an den entsprechenden Stellen referenziert. Weiterhin wurden die bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im therapeutischen Gebiet malignes Melanom gesichtet und relevante Ableitungsschritte für die Herleitung der Zielpopulation übernommen.

Außerdem wurden für die Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV vom Juni 2018 herangezogen, sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.06.2018 (basierend auf dem Zensus 2011) und der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für die Altersstruktur (kontinuierlicher Trend, höhere Immigration) für 2018 (101-103).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1. AWMF Registernummer: 032/052OL - April 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OL1_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1. AWMF Registernummer: 032/024OL - Juli 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). 2018. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-c43-c44.htm>. [Zugriff am: 01.03.2019]
4. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
5. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.

6. Hein R, Coras, B., Peters, B. Klinische Typen. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Maligne Melanome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Auflage 6, 2011.
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Malignes Melanom ("Schwarzer Hautkrebs"). 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html>. [Zugriff am: 01.03.2019]
8. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017.
9. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell. 2012;150(2):251-63. Epub 2012/07/24.
10. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(3):190-5. Epub 2010/11/06.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Hautkrebscreening. Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008.
12. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Hautkrebs-Früherkennung: Welche Möglichkeiten gibt es? 2016. Verfügbar unter: <http://www.krebsinformation.de/tumorarten/hautkrebs/frueherkennung.php>. [Zugriff am: 01.03.2019]
13. Robert Koch Institut (RKI). Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
14. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92. Epub 2017/10/14.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.
16. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801. Epub 2018/04/17.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF; DKG; DKH). Melanom - Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten - Juli 2014. Verfügbar unter: https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Melanom.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
18. Schoffer O, Schülein S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC, et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002–2011. BMC Cancer. 2016;16(1):936.
19. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. Mol Oncol. 2008;1(4):395-405. Epub 2009/04/23.
20. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107-14. Epub 2012/06/06.
21. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. Cancer Lett. 2009;283(2):125-34. Epub 2009/02/17.
22. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF

- mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):249-56. Epub 2013/02/19.
23. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer.* 2017;17(1):536. Epub 2017/08/12.
 24. Jakob JA, Bassett RL, Jr., Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer.* 2012;118(16):4014-23. Epub 2011/12/20.
 25. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, Lawrence MS, Protopopov A, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature.* 2012;485(7399):502-6. Epub 2012/05/25.
 26. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *Jama.* 2011;305(22):2327-34. Epub 2011/06/07.
 27. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(21):2904-9. Epub 2011/06/22.
 28. Goldinger SM, Murer C, Stieger P, Dummer R. Targeted therapy in melanoma - the role of BRAF, RAS and KIT mutations. *EJC Suppl.* 2013;11(2):92-6. Epub 2013/09/01.
 29. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(14):2452-9. Epub 2010/04/07.
 30. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016;8:109-22. Epub 2016/06/17.
 31. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1195-201. Epub 2008/02/19.
 32. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(3):181-91. Epub 2015/12/18.
 33. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):37-45. Epub 2011/06/28.
 34. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer.* 1999;86(11):2252-8. Epub 1999/12/11.
 35. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(18):3042-7. Epub 2010/05/19.
 36. Kahler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, et al. The outweigh of toxicity versus risk of recurrence for adjuvant interferon therapy: a survey

- in German melanoma patients and their treating physicians. *Oncotarget*. 2018;9(40):26217-25. Epub 2018/06/15.
37. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(1):7-17. Epub 1996/01/01.
 38. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(4):241-52. Epub 2003/08/21.
 39. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl): 8526.
 40. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):493-501. Epub 2010/02/25.
 41. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. Epub 2011/01/08.
 42. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):Cd008955. Epub 2013/06/19.
 43. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:171-83. Epub 2017/07/12.
 44. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet*. 1998;351(9120):1905-10. Epub 1998/07/08.
 45. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1425-9.
 46. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1146-9. Epub 2001/05/31.
 47. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9285):866-9. Epub 2001/09/25.
 48. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(1):53-61. Epub 2003/12/11.
 49. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of

- intergroup trial E1690/S9111/C9190. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2444-58. Epub 2000/06/16.
50. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):390-402. Epub 2004/01/30.
 51. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
 52. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM, Jr., et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2776-83. Epub 1995/11/01.
 53. Harries M, Mohr P, Grange F, Ehness R, Benjamin L, Siakpere O, et al. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). *Int J Clin Pract*. 2017;71(5). Epub 2017/05/17.
 54. Suci S, Ives N, Eggermont AM, Kirkwood JM, Lorigan P, Markovic S, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon-a (IFN): An individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl): 9067.
 55. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115(24):5836-44. Epub 2009/08/25.
 56. William H. Ward and Jeffrey M. Farma. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Chapter 8: Radiation Therapy for Melanoma. In: Ward WH , Farma JM (Hrsg.). *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU): Codon Publications, Copyright (c) 2017.
 57. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-60. Epub 2015/07/25.
 58. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):589-97. Epub 2012/05/12.
 59. Ballo MT, Zagars GK, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Kim KB, et al. A critical assessment of adjuvant radiotherapy for inguinal lymph node metastases from melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(12):1079-84. Epub 2004/12/04.
 60. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16. Epub 2011/06/07.
 61. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandala M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):510-20. Epub 2018/02/27.
62. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88. Epub 2014/09/30.
63. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9. Epub 2014/11/18.
64. European Medicines Agency. Mekinist (trametinib) - An overview of Mekinist and why it is authorised in the EU. 2018. Verfügbar unter: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Zugriff am: 23.01.2019]
65. European Medicines Agency. Tafinlar (dabrafenib) - An overview of Tafinlar and why it is authorised in the EU. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
66. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23. Epub 2017/09/12.
67. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):309-35. Epub 2012/05/12.
68. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(5):823-30. Epub 2009/02/10.
69. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. Epub 2010/06/08.
70. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26. Epub 2011/06/07.
71. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-30. Epub 2015/04/05.
72. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-55. Epub 2016/10/09.
73. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):155-64. Epub 2009/12/17.
74. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):611-22. Epub 2017/04/01.
75. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Februar 2019.

76. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34. Epub 2015/06/02.
77. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. Epub 2014/11/18.
78. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56. Epub 2017/09/12.
79. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35. Epub 2017/09/12.
80. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1646-50. Epub 2014/12/17.
81. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32. Epub 2015/04/22.
82. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-18. Epub 2015/06/28.
83. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34. Epub 2000/10/04.
84. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-8. Epub 2001/02/27.
85. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8(3):239-45. Epub 2007/02/17.
86. Buque A, Bloy N, Aranda F, Castoldi F, Eggermont A, Cremer I, et al. Trial Watch: Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications. *Oncoimmunology.* 2015;4(4):e1008814. Epub 2015/07/03.
87. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219-42. Epub 2010/07/20.
88. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64. Epub 2012/03/23.
89. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Malignes Melanom der Haut (C43) – Inzidenz und Prävalenz. Stand: 29. November 2017. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 22.01.2019]
90. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Tabellenabfrage – Stand: Juli 2017: Krebsneuerkrankungen (Inzidenz). 2018. Verfügbar unter: http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php. [Zugriff am: 22.01.2019]

91. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 – Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.01.2019]
92. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelboraf®) – Modul 3A. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
94. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ipilimumab (YERVOY®) – Modul 3B. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
95. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jorgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2722-9. Epub 2016/08/27.
96. Bay C, Kejs AM, Storm HH, Engholm G. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: a Danish Population-based Register Study 1989-2011. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):1-7. Epub 2014/12/04.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
98. Mervic L. Time Course and Pattern of Metastasis of Cutaneous Melanoma Differ between Men and Women. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32955.
99. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer*. 2007;109(6):1174-82. Epub 2007/02/01.
100. Weppler AM, Lee DG, van Niekerk D, Savage KJ. Evaluation of the risk of relapse of patients with stage III cutaneous melanoma at event-free survival time points. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):e21074-e.
101. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar-Dezember 2018. Stand: 07. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
102. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13th coordinated Population Projection for Germany – Age Structure 2018. 2015. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g>. [Zugriff am: 15.01.2019]

103. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30. Juni 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 15.01.2019]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>n. a.: Nicht anwendbar</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Gemäß Fachinformation ist KEYTRUDA® (Pembrolizumab) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (1, 2). Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1, 2).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesem Fall soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Somit können für die zVT weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer angegeben werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen per Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>n. a.: nicht anwendbar</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	17	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
DDD: Defined Daily Dose; n. a.: nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basiert für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Pembrolizumab und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (1, 2). Der Gesamtverbrauch pro Jahr errechnet sich aus den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert mit dem anfallenden Verbrauch pro Gabe. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können keine Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.646,13 €	1.553,62 € ^a (1,77 € ^b ; 90,74 € ^c)
	KEYTRUDA® 25 mg/ml 4 ml: Taxe-VK = 3.234,94 €	3.051,69 € ^a (1,77 € ^b ; 181,48 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.
Für die Berechnung der Kosten von Pembrolizumab wird nachfolgend die Packungsgröße 25 mg/ml verwendet.		
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte		
b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)		
c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Herstellerrabatt)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; n. a.: nicht anwendbar; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den verschiedenen Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Preisabfragen erfolgten ab dem 15.01.2019. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel,
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne MwSt.

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-20) und den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-21) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	Pembrolizumab: 200 mg 1x alle 3 Wochen	17 Zyklen x (3.051,69 € x 2 Packungen) = 103.757,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar		

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten basieren auf dem Behandlungsmodus von Pembrolizumab. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben, berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 103.757,46 € pro Patient.

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können keine Angaben zu den Kosten pro Patient gemacht werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
BMW: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-23 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1, 2).

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, werden nicht berücksichtigt.

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 2). Für die Herstellung des im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) erstellten Gutachtens ist ein Zuschlag von 85,00 € je Packung heranzuziehen (3).

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ entfallen die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel - Pembrolizumab	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	85,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,17 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beobachtendes Abwarten	
n. a.	n. a.
BMWI: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar	

Quelle: (4)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die Kosten der Infusion von einer Dauer von mindestens 10 Minuten herangezogen und aufgeführt (siehe Tabelle 3-24) (4).

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen war bisher die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen (5). Der Presse ist zu entnehmen, dass diese Vereinbarung im Juli 2018 seitens des Deutschen Apothekerverbandes (DAV) gekündigt worden sei (6). Inwiefern die aktuelle Hilfstaxe durch den DAV wirksam gekündigt wurde und eine eventuelle Kündigung unter anderem auch den Wirkstoff Pembrolizumab betrifft, ist uns nicht bekannt. Aufgrund der bestehenden Unsicherheit ziehen wir in diesem Sonderfall hilfsweise ein Gutachten der 2HM & Associates GmbH heran, welches im Auftrag des BMWI erstellt wurde. Darin wird unter anderem eine kostendeckende Vergütung i. H. v. 85,00 € für parenterale Zubereitungen empfohlen. Wir folgen dieser Empfehlung und setzen diesen Richtwert i. H. v. 85,00 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an (3).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	4.866.760,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	104,89 €	353.269,52 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.549,89 €	5.220.029,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-23 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-24 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Zusatzkosten für die Population ergeben sich aus einer Anzahl von 3.368 Patienten, welche die Zielpopulation für Pembrolizumab darstellt (siehe auch 3.2.4).

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ entfällt dieser Teil.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	105.307,35 €	354.675.154,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zbAM behandelt werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Die hier dargestellte Population umfasst erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion, die Pembrolizumab erhalten.

Für die hier dargestellte Zielpopulation stand bisher nur eine Interferon-Therapie als adjuvante Therapie zur Verfügung. Die Behandlung mit Interferon ist allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, so dass eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen muss. Weiterhin konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine Interferon-Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Beobachtung des Patienten überlegen ist. Auch der G-BA sieht Interferon nicht als zVT an und hat dementsprechend das beobachtende Abwarten als zVT bestimmt. Mittlerweile erhielten neben Pembrolizumab auch weitere Arzneimittel in der adjuvanten Therapie die Zulassung in Europa. So sind nun der PD-1-Inhibitor Nivolumab und die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib zugelassen. Aufgrund der erst kürzlich zurückliegenden Zulassung und der entsprechend noch unzureichenden Datengrundlage kann deren Stellenwert bisher allerdings noch nicht beurteilt werden.

Insgesamt werden ca. 45 % der Patienten mit Interferon behandelt. Die Mehrzahl der Patienten erhält allerdings keine Therapie, stattdessen werden die Patienten nur beobachtet. Ca. 50 % der Melanom-Patienten im Stadium III erleiden allerdings ein Rezidiv, so dass hier Handlungsbedarf besteht. Mit Pembrolizumab steht nun neben Nivolumab eine weitere adjuvante Therapie für erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion mit verbessertem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung. Pembrolizumab ist als adjuvante Behandlung dem „Beobachtenden Abwarten“ hinsichtlich Wirksamkeit (verlängertes rezidivfreies Überleben [RFS]) bei tolerablen Nebenwirkungen überlegen. Aufgrund der weiteren Therapieoptionen in der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bzw. im Falle von BRAF V600E/K-positiven Patienten mit Dabrafenib/Trametinib, werden allerdings nicht alle für die Therapie in Frage kommenden Patienten tatsächlich auch Pembrolizumab erhalten.

Mit den in Abschnitt 3.2 dargestellten Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in der deutschen Versorgungssituation wird die für die GKV relevante Zielpopulation auf 3.368 Patienten geschätzt. In der Versorgungsrealität kann die Patientenzahl deutlich geringer ausfallen. Gründe hierfür können die langsame Verbreitung innovativer Therapien im Alltag und in der Fläche, die weiteren kürzlich zugelassenen Therapieoptionen sowie patientenindividuelle Gründe sein.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist KEYTRUDA® nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert (1, 2).

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der Studie KEYNOTE 054 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, bei 13,8 %.

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen nun eine weitere Immuntherapie zur adjuvanten Behandlung mit deutlich verbessertem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen, wie dem Vorliegen weiterer Erkrankungen oder aufgrund patientenindividueller Präferenzen, ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe könnten sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe,
- die Bevorzugung der Option der Behandlung mit Nivolumab in der adjuvanten Therapie, oder bei BRAF V600E/K-positiven Patienten die adjuvante Behandlung mit Dabrafenib/Trametinib,
- die Bevorzugung der Option des beobachtenden Abwartens durch den Arzt oder Patienten,
- eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von 105.307,35 € nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.6 beziehen sich auf die Fachinformation von Pembrolizumab (1, 2). Die Kosten des zbAM wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2019) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt (7).

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM und einem Gutachten der 2HM & Associates GmbH, welches im Auftrag des BMWI erstellt wurde, entnommen (3, 4). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zbAM erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.

2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. 2HM & Associates GmbH. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise - Ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie. 2018. Verfügbar unter: https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Publikationen/Studien/ermittlung-der-erforderlichkeit-und-des-ausmasses-von-aenderungen-der-in-der-arzneimittelpreisverordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=12. [Zugriff am: 14.01.2019]
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
5. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. Januar 2015. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
6. Pharmazeutische Zeitung. Nun also doch: DAV kündigt Hilfstaxe. Vom 10. Juli 2018. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2018-07/nun-also-doch-dav-kuendigt-hilfstaxe/>. [Zugriff am: 14.01.2019]
7. MSD SHARP & DOHME GMBH. Kostenberechnung für Modul 3A, Abschnitt 3.3. 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet A

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Im Anwendungsgebiet Melanom ist keine Bestimmung des PD-L1-Status erforderlich.

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung 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 (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Daten hinsichtlich einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit reseziertem Stadium-III-Melanom sind in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten ≥ 75 Jahren wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten ≥ 75 Jahren im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

ECOG Performance Status ≥ 2

Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 waren von den klinischen Studien bei Melanom, NSCLC, klassischem HL oder Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen des ZNS; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom); humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als zwölf Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem ULN; $> 2,5$ -fachen Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) über dem ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-054

Des Weiteren galt für die Zulassungsstudie KEYNOTE-054 im zugelassenen Indikationsgebiet: Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die ein Melanom der Schleimhaut oder des Auges hatten. Ferner Patienten, die außer einer Operation oder einer Interferonbehandlung für dicke primäre Melanome ohne Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung vorher eine andere Therapie des Melanoms erhalten hatten (1, 2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen (1, 2).

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden (1, 2).

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

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 (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „**Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**“ sind in **Anhang IID** genannt:

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat 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 (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) 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 und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

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

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Pneumonitis
 - Kolitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyroiditis

- Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich:
 - Uveitis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen nach Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose
 - Potenzielles Risiko von Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) einschließlich „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben oder nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allo-SZT in der Krankengeschichte
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013 einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	2Q 2021
Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu Urothelkarzinom (KN045, KN052) HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil	2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P052 einreichen: Klinische Phase-II-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten mit fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht	2Q 2019
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	2Q 2019
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und	4Q 2023

Beschreibung	Fällig am
OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023
Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation Efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P407 einreichen: Randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie mit Carboplatin - Paclitaxel/nab-Paclitaxel Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation efficacy Study; IHC: Immunhistochemie; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RNA: Ribonukleinsäure; RFS/DMFS: Rezidivfreies Überleben/Fernmetastasenfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben	

Quelle: (3)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-28 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System (4).

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potentiellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen (1, 2).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen (5, 6).

Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte Kolitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Immunvermittelte Hepatitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte Nephritis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebennieren-insuffizienz) Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) Typ-1-Diabetes mellitus 	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien (Hypophysitis [einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz]; Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ-1-Diabetes mellitus) als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko schwerer Hautreaktionen, einschl. SJS und TEN, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose 	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben (Guillain-Barré-Syndrom, Myocarditis, Enzephalitis sind ebenso in Abschnitt 4.2 beschrieben), einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von Enzephalitis und Sarkoidose nach Markteinführung.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhaber-gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN013, KN087, KN204)
<p>Andere immunvermittelten Nebenwirkungen - Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungs- und Informationsmaterial 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in allen anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von GVHD nach Markteinführung nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Durchführung von Anti-Drug-Antikörper (ADA) Bewertungen in verschiedenen Zulassungsinhaber- gesponserten klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorarten im Pembrolizumab-Studienprogramm
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung im pädiatrischen Prüfplan (PIP): Eine Phase-I / II-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Kindern mit fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor oder Lymphom (KN051)
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitsicherheit	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in anderen laufenden Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Sicherheit bei Patientengruppen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsüberwachung in laufenden weltweiten Zulassungsinhabergesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Postmarketing-Berichte zu allen Nebenwirkungen
ADA: Anti-Drug-Antikörper; GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PIP: Pädiatrischer Prüfplan ; PSUR: Periodic Safety Update Report; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse		

Quelle: (4)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle drei Wochen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden (1, 2).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Grad ≥ 3 mit > 3 -facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt- mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 1,5$ bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5 -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3 -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 0 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben ^a
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3) Grad 3 oder 4 Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben* dauerhaftes Absetzen dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert; US: Vereinigte Staaten</p>		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist bei Grad 4 oder wiederholt auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-29 nicht anders festgelegt.

Bei Grad 4 hämatologischer Toxizität ist nur bei Patienten mit klassischem HL die Therapie mit KEYTRUDA® bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zu unterbrechen (1, 2).

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA® muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden (1, 2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (1, 2).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sollten Name sowie Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig vermerkt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine

Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von SJS und TEN wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose und Enzephalitis.

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Nebenwirkung.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allo-HSZT unterzogen, wurden Fälle von GVHD und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei

schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom); HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem ULN) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem ULN; $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom stehen hinsichtlich der Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten, für die aus anderen Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemotherapie eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Patientenkarte

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 (1, 2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1 Monats- und einer 6 Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet (1, 2).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet (1, 2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden (1, 2).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2 – 5,8)-Lösung von KEYTRUDA® zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA® pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA® ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA® und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25°C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA[®] für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (1, 2).

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre für das Pulver/2 Jahre für das Konzentrat

Nach Rekonstitution und Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25°C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2°C – 8°C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (1-6).

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigefügt. Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten European Public Assessment Reports (EPAR) (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.

2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: März 2019.
4. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®. 2019.
5. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
6. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.