

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	46
1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	47
1.8.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	50
1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	50
1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie	19
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006).....	25
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – indirekter Vergleich (KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001).....	28
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie	29
Tabelle 1-13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene Pembrolizumab vs. Ipilimumab	34
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	49
Tabelle 1-22: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	50

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
ERK	Extracellular-signal regulated kinases
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MTIC	Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Ligand für PD-1
PD-L2	Ligand für PD-1
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q3W	Alle drei Wochen
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
VAS	Visuelle Analogskala

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Stefan Schulz
Position:	Head Market Access Onkologie & Immunologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 4561-1750
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	stefan.schulz@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Limited
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18

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

Pembrolizumab ist ein Antikörper, der an den „Programmed death-1“- (PD-1)-Rezeptor bindet, die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert, und somit die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich – mit Ausnahme von **Nivolumab** – wesentlich vom Wirkmechanismus anderer in Deutschland zur Behandlung des nicht resezierbaren und/oder metastasierenden Melanoms zugelassener, Arzneimittel.

Ipilimumab ist ein humaner anti-CTLA-4-Antikörper und wirkt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort, Proliferation und Lymphozyteninfiltration, was schließlich zum Tumorzelltod führt.

Dacarbazin und **Lomustin** sind nicht-zellzyklusspezifisch wirksame Zytostatika aus der Gruppe der Alkylanzien. Die Hemmung des Zellzyklus durch Alkylanzien ist tumorunspezifisch und betrifft alle Körperzellen, die sich in der Replikationsphase befinden. Dacarbazin wird zu einem Methylkation (MTIC) abgebaut, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden. Temozolomid ist ein weiteres Chemotherapeutikum mit dem aktiven Metaboliten MTIC. Temozolomid ist gemäß Leitlinie beim metastasierenden Melanom wirkäquivalent zu Dacarbazin (Level-of-Evidence: 1b) und ist in zahlreichen Ländern für das Anwendungsgebiet zugelassen.

Dabrafenib und **Vemurafenib** wirken über eine Hemmung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges; **Trametinib** wirkt ebenfalls über eine Hemmung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges (in Deutschland nicht im Handel).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><i>Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten: mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten, deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet.</i></p>	17. Juli 2015	A
<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><i>Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten: nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, bzw. mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten.</i></p>	17. Juli 2015	B
<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><i>Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation: nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.</i></p>	17. Juli 2015	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie (Chemotherapie)
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Ipilimumab bzw. Dacarbazin sowie patientenindividuelle Therapie (Ipilimumab bzw. Vemurafenib)
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Kodierung A – Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Wie vom G-BA festgestellt, existiert für vorbehandelte Patienten keine Standardtherapie und es liegt keine Evidenz für die Bevorzugung eines Arzneimittels vor. MSD leitet die patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie ab:

- Für Patienten, die bereits mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor vorbehandelt sind, und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet: **Chemotherapie**.
- Für Patienten, die bereits mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und einer Chemotherapie vorbehandelt sind, und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet: **Chemotherapie**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Für Patienten, die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, sofern diese BRAF-V600-negativ sind: **Chemotherapie.**
- Für Patienten, die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, sofern diese BRAF-V600-positiv sind: eine Therapie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder eine weitere **Chemotherapie.**

Dacarbazin und Temozolomid werden als wirkäquivalent klassifiziert ("Level of Evidence 1b"). Beide Substanzen sind Vorläufer-Moleküle des aktiven Metaboliten MTIC und in Deutschland grundsätzlich zugelassen. Tumorzellen können im malignen Melanom entweder primär gegen Chemotherapeutika resistent sein oder unter Behandlung eine sekundäre Resistenz entwickeln. Daher können entsprechend Leitlinienempfehlungen nach Krankheitsprogression unter dem aktiven Metaboliten MTIC Paclitaxel-basierte Chemotherapien in Frage kommen. Diese Chemotherapieregime sind in Deutschland Versorgungsrealität und werden erstattet.

Die Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und die Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel entsprechen somit der Vorgabe der vom G-BA geforderten patientenindividuellen Therapie für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Kodierung B – Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

Das unter Kodierung B untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst zwei für den G-BA relevante Populationen: „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten“.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin oder Ipilimumab für die Patientenpopulation „**nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist**“.

Für die Patientenpopulation der „**vorbehandelten Patienten**“ folgt MSD der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Wie vom G-BA festgestellt, existiert für vorbehandelte Patienten keine Standardtherapie und es liegt keine Evidenz für die Bevorzugung eines Arzneimittels vor. Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation („mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten“) leitet MSD die zweckmäßige Vergleichstherapie aus der Verfahrensordnung des G-BA, nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen und klinischen Daten wie folgt ab:

- Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation, die bereits mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor vorbehandelt sind, kommt grundsätzlich nur noch eine Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ipilimumab oder Chemotherapie in Frage. **Ipilimumab** entspricht der Vorgabe der vom G-BA geforderten patientenindividuellen Therapie und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

- Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation, die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, kommt grundsätzlich eine Behandlung mit Ipilimumab, einem BRAF-Inhibitor oder eine weitere Chemotherapie in Frage. **Ipilimumab oder Vemurafenib** entsprechen der Vorgabe der vom G-BA geforderten patientenindividuellen Therapie und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.
- Für Patienten ohne BRAF-V600-Mutation, die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, kommt grundsätzlich nur noch eine Behandlung mit Ipilimumab oder eine weitere Chemotherapie in Frage. **Ipilimumab** entspricht der Vorgabe der vom G-BA geforderten patientenindividuellen Therapie und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Kodierung C – Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie **Vemurafenib** für die Patientenpopulation „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Kodierung A – Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen zweier Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 002 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG [N = 180] vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie [N = 179]). Ziel der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten und somit ergebnissicheren Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, zu untersuchen.

Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der vor Randomisierung erhaltenen Chemotherapie individuell bestimmt: Bei Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid) war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder eine Chemotherapie mit Carboplatin alleine vorgesehen; bei Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie war eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC vorgesehen.

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs werden in Tabelle 1-8 sowie narrativ dargestellt.

Gesamtüberleben

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der nach Therapiewechsel adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens der Phase-II-Studie KEYNOTE 002. Ergänzend wird der Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dargestellt. Es wurde eine STE-Analyse durchgeführt, um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt auf diesen Surrogatendpunkt mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht. In einer weiteren Untersuchung wurde einer in einer Phase-Ib-Studie beobachteten Überlebenszeitkurve eine mittels des von Korn *et al.* 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus prognostizierte Überlebenszeitkurve gegenübergestellt. Die prognostizierte Überlebenszeitkurve ist ein Richtwert, ob in zukünftigen Phase-II-Studien ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben erwarten werden kann.

In der KEYNOTE 002 ist der Endpunkt Gesamtüberleben unter Pembrolizumab nach Adjustierung hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels statistisch signifikant (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,45; 0,89]; $p = 0,008$). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median 2,7 Monate länger (11,4 Monate vs. 8,7 Monate).

Die Analyse mittels STE-Ansatz zeigt deutlich, dass der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogatendpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$) mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab einhergeht.

Die Gegenüberstellung der in der Phase-Ib-Studie KEYNOTE 001 beobachteten und der prognostizierten Überlebenszeitkurve zeigt deutlich, dass ein Vorteil im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab in zukünftigen Phase-II-Studien zu erwarten ist (HR = 0,30; 95 %-KI: [0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 12 unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie eine numerisch stärker ausgeprägte Symptomatik zu beobachten sowie die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte numerisch kürzer. Für die Symptomskala Erschöpfung ist der Effektschätzer statistisch signifikant (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,97]; $p = 0,026$) zugunsten von Pembrolizumab. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den vom Patienten selbst über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist zu Woche 12 unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie eine stärker ausgeprägte Verschlechterung der Lebensqualität zu beobachten und die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte numerisch kürzer. Für die Funktionsskala Soziale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Funktion ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,93]; p = 0,016).

Unerwünschte Ereignisse

Trotz einer wesentlich längeren medianen Behandlungsdauer unter Pembrolizumab, (112,5 Tage vs. 61 Tage), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Es wurden keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gemeldet, die lebensbedrohlich waren oder zum Tod führten (CTCAE-Grad 4-5). Die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftraten, waren durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherrschbar.

Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (27 [15,2 %] vs. 64 [37,4 %]; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (84 [47,2 %] vs. 111 [64,9 %]; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001), Erkrankungen des Nervensystems (45 [25,3 %] vs. 72 [42,1 %]; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001) und Psychiatrischen Erkrankungen (19 [10,7 %] vs. 32 [18,7 %]; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034). Bei Endokrinen Erkrankungen (12 [6,7 %] vs. 2 [1,2 %]; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Gesamtüberleben	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (adjustiert nach Therapiewechsel)	180	11,40 [10,20; n.a.]	179	8,70 [5,40; 9,70]	0,63 [0,45; 0,89]	0,008
Krankheitssymptomatik						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [wenig bis stark]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI]	p-Wert ^e
Dyspnoe	176	14,41 (2,65)	167	17,55 (2,72)	-3,14 [-10,29; 4,02]	0,390
Erschöpfung	176	11,10 (2,10)	167	14,09 (2,13)	-3,00 [-8,74; 2,75]	0,307
Schlaflosigkeit	176	12,48 (2,86)	167	14,16 (2,95)	-1,68 [-9,38; 6,03]	0,669
Schmerzen	176	10,35 (2,37)	167	12,17 (2,41)	-1,82 [-8,36; 4,71]	0,584
Appetitverlust	176	9,21 (2,71)	167	13,84 (2,78)	-4,63 [-12,08; 2,82]	0,223
Diarrhö	176	15,80 (2,85)	167	16,96 (2,89)	-1,16 [-8,93; 6,61]	0,769
Übelkeit und Erbrechen	176	16,27 (2,54)	167	18,56 (2,69)	-2,30 [-9,52; 4,93]	0,533
Verstopfung	176	16,15 (2,72)	167	17,94 (2,84)	-1,80 [-9,30; 5,71]	0,639
Finanzielle Schwierigkeiten	176	12,95 (2,78)	167	15,18 (2,86)	-2,23 [-9,86; 5,40]	0,567
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Dyspnoe	176	86,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 98,00]	0,87 [0,64; 1,12]	0,400
Erschöpfung	176	43,00 [23,00; 85,00]	167	30,00 [29,00; 43,00]	0,74 [0,57; 0,97]	0,026
Schlaflosigkeit	176	86,00 [85,00; 106,00]	167	85,00 [44,00; 86,00]	0,83 [0,61; 1,13]	0,230
Schmerzen	176	85,00 [81,00; n.a.]	167	62,00 [44,00; 85,00]	0,84 [0,63; 1,13]	0,256
Appetitverlust	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [63,00; 88,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,124
Diarrhö	176	92,00 [89,00; n.a.]	167	89,00 [85,0; n.a.]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062
Übelkeit und Erbrechen	176	87,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [43,00; 86,00]	0,78 [0,58; 1,07]	0,122
Verstopfung	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 100,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,126
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	111,00 [85,00; n.a.]	0,96 [0,68; 1,35]	0,818

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

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

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

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

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfärztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

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

cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [95%-KI] ^g	p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse	178	169 (94,9)	171	165 (96,5)	0,98 [0,94; 1,03]	0,533
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	178	58 (32,6)	171	47 (27,5)	1,19 [0,86; 1,64]	0,327
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	178	51 (28,7)	171	41 (24,0)	1,19 [0,84; 1,70]	0,367
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	178	14 (7,9)	171	16 (9,4)	0,84 [0,42; 1,67]	0,683
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ^h gesamt	178	37 (20,8)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^h	178	7 (3,9)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁱ	178	27 (15,2)	171	64 (37,4)	0,41 [0,27; 0,60]	<0,001
Herzerkrankungen ⁱ	178	9 (5,1)	171	10 (5,8)	0,86 [0,36; 2,08]	0,809
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ⁱ	178	5 (2,8)	171	7 (4,1)	0,69 [0,22; 2,12]	0,533
Endokrine Erkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	2 (1,2)	5,76 [1,31; 25,38]	0,008
Augenerkrankungen ⁱ	178	15 (8,4)	171	13 (7,6)	1,11 [0,54; 2,26]	0,821
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ	178	84 (47,2)	171	111 (64,9)	0,73 [0,60; 0,88]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ⁱ	178	101 (56,7)	171	100 (58,5)	0,97 [0,81; 1,16]	0,775
Erkrankungen des Immunsystems ⁱ	178	3 (1,7)	171	6 (3,5)	0,48 [0,12; 1,89]	0,310
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ⁱ	178	50 (28,1)	171	44 (25,7)	1,09 [0,77; 1,54]	0,683
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ⁱ	178	13 (7,3)	171	11 (6,4)	1,14 [0,52; 2,46]	0,809
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ⁱ	178	51 (28,7)	171	57 (33,3)	0,86 [0,63; 1,18]	0,530
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ⁱ	178	66 (37,1)	171	59 (34,5)	1,07 [0,81; 1,42]	0,683
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	178	45 (25,3)	171	72 (42,1)	0,60 [0,44; 0,82]	0,001
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ	178	19 (10,7)	171	32 (18,7)	0,57 [0,34; 0,97]	0,034
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ⁱ	178	11 (6,2)	171	13 (7,6)	0,81 [0,37; 1,76]	0,683
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	178	47 (26,4)	171	53 (31,0)	0,85 [0,61; 1,19]	0,530
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ	178	68 (38,2)	171	58 (33,9)	1,13 [0,85; 1,49]	0,531
Gefäßkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	15 (8,8)	0,77 [0,37; 1,59]	0,533

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

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

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

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

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

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

cLDA: constrained longitudinal data analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

Kodierung B – Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab wurde sowohl mittels eines direkten als auch eines indirekten Vergleichs geführt.

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

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

Die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs werden in Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 sowie narrativ dargestellt.

Gesamtüberleben

Direkter Vergleich

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

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

Indirekter Vergleich

Für Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, verbesserte Pembrolizumab signifikant das Gesamtüberleben (HR = 0,39; 95 %-KI: [0,19; 0,78]; p < 0,01). Die Robustheit des Ergebnisses wird in drei Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Krankheitssymptomatik

Direkter Vergleich

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 12 eine weniger ausgeprägte Symptomatik unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab zu beobachten sowie die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte numerisch länger. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten (Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,85]; p = 0,002; Diarrhö: HR = 0,65; 95 %-KI: [0,50; 0,86]; p = 0,002). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkter Vergleich

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den vom Patienten selbst über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand und die EQ-5D VAS ist zu Woche 12 unter Pembrolizumab eine bessere Funktionalität und eine signifikant höhere Lebensqualität zu beobachten und die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte numerisch länger.

Unerwünschte Ereignisse

Direkter Vergleich

Trotz einer wesentlich längeren medianen Behandlungsdauer unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage), zeigt sich in folgenden Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR = 0,60; 95 %-KI: [0,43; 0,84]; p = 0,003); Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR = 0,60; 95 %-KI: [0,42; 0,87]; p = 0,007); Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (HR = 0,48; 95 %-KI: [0,27; 0,84]; p = 0,011); Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) (HR = 0,52; 95 %-KI: [0,39; 0,70]; p < 0,001); Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR = 0,25; 95 %-KI: [0,13; 0,50]; p < 0,001). Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen unter einer Immuntherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,85]; p = 0,001) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR = 0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p = 0,006).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse für die G-BA relevanten Patientenpopulationen „nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“ ergeben sich keine Anzeichen für Effektunterschiede (p-Wert aller Interaktionstests $\geq 0,2$).

Indirekter Vergleich

Trotz einer wesentlich längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigt sich in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,20; 0,91]; p = 0,027). Bei den Kategorien unerwünschte Ereignisse gesamt und Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab; bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ergibt sich im indirekten Vergleich kein Unterschied.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006)

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

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

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen		Ipilimumab 3 mg/kg KG		Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	Mittelwertdifferenz^e [95%-KI]	p-Wert^e
					Hedges' g^f [95%-KI]	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	-6,19 (1,74)	238	-12,68 (1,85)	6,49 [1,68; 11,30] Hedges' g: 0,17 [-0,01; 0,34]	0,008
Emotionale Funktion	265	-2,38 (1,92)	238	-8,57 (2,03)	6,18 [0,84; 11,53] Hedges' g: 0,15 [-0,02; 0,33]	0,023
Kognitive Funktion	265	-6,84 (2,03)	238	-14,31 (2,15)	7,47 [1,87; 13,08] Hedges' g: 0,18 [0,01; 0,36]	0,009
Körperliche Funktion	265	-8,31 (1,92)	238	-14,27 (2,01)	5,96 [0,67; 11,25] Hedges' g: 0,15 [-0,03; 0,32]	0,027
Rollenfunktion	265	-8,20 (2,12)	238	-16,22 (2,22)	8,01 [2,21; 13,81] Hedges' g: 0,20 [0,02; 0,37]	0,007
Soziale Funktion	265	-7,25 (2,12)	238	-15,12 (2,24)	7,87 [2,06; 13,68] Hedges' g: 0,15 [-0,03; 0,33]	0,008
EuroQol-5D Woche 12	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)^e	Mittelwertdifferenz^e [95%-KI]	p-Wert^e
					Hedges' g^f [95%-KI]	
Visuelle Analogskala (VAS)	265	-4,90 (1,61)	238	-7,15 (1,73)	2,25 [-2,19; 6,68]	0,321
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio^b [95%-KI]	p-Wert^b
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	265	86,0 [84,0; 91,0]	238	84,0 [46,0; 85,0]	0,84 [0,66; 1,08]	0,167
Emotionale Funktion	265	88,0 [87,0; 113,0]	238	86,0 [84,0; n.a.]	0,74 [0,56; 0,97]	0,030
Kognitive Funktion	265	86,0 [84,0; 87,0]	238	84,0 [52,0; 85,0]	0,86 [0,68; 1,11]	0,248
Körperliche Funktion	265	88,0 [85,0; 95,0]	238	83,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,61; 1,01]	0,058
Rollenfunktion	265	85,0 [44,0; 86,0]	238	84,0 [44,0; 85,0]	0,88 [0,70; 1,12]	0,304
Soziale Funktion	265	86,0 [84,0; 88,0]	238	63,0 [44,0; 85,0]	0,79 [0,62; 1,01]	0,058

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

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – direkter Vergleich (KEYNOTE 006) (Fortsetzung)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Ipilimumab – indirekter Vergleich (KEYNOTE 006 und KEYNOTE 001)

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

Kodierung C – Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, im Vergleich zu Vemurafenib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	ja
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	ja
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	nein

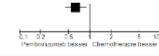
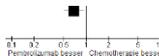
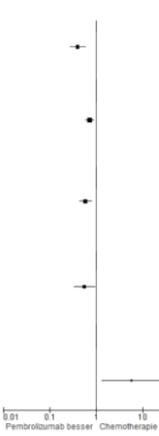
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Kodierung A – Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusat- nutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,63 [0,45; 0,89] p = 0,008 Median: 11,4 vs. 8,7 Monate	erheblich		Hinweis
Morbidität				
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen.		kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen. Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala sozialen Funktionsfähigkeit: Hazard Ratio: 0,69 [0,51; 0,93] p = 0,016 Median: 87,0 vs. 77,0 Tage	gering		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Relatives Risiko: 0,98 [0,94; 1,03] p = 0,533 Anzahl Patienten mit Ereignis: 169 (94,9%) vs. 165 (96,5%)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,19 [0,86; 1,64] p = 0,327 Anzahl Patienten mit Ereignis: 58 (32,6%) vs. 47 (27,5%)		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt.	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Relatives Risiko: 1,19 [0,84; 1,70] p = 0,367 Anzahl Patienten mit Ereignis: 51 (28,7%) vs. 41 (24,0%)			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 0,84 [0,42; 1,67] p = 0,683 Anzahl Patienten mit Ereignis: 14 (7,9%) vs. 16 (9,4%)			
Spezifische unerwünschte Ereignisse				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl Patienten mit Ereignis: 37 (20,8%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Anzahl Patienten mit Ereignis: 7 (3,9%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Relatives Risiko: 0,41 [0,27; 0,60] p < 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 27 (15,2%) vs. 64 (37,4%)	beträchtlich		Hinweis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Relatives Risiko: 0,73 [0,60; 0,88] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 84 (47,2%) vs. 111 (64,9%)	gering		
Erkrankungen des Nervensystems	Relatives Risiko: 0,60 [0,44; 0,82] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 45 (25,3%) vs. 72 (42,1%)	gering		
Psychiatrische Erkrankungen	Relatives Risiko: 0,57 [0,34; 0,97] p = 0,034 Anzahl Patienten mit Ereignis: 19 (10,7%) vs. 32 (18,7%)	gering		
Endokrine Erkrankungen	Relatives Risiko: 5,76 [1,31; 25,38] p = 0,008 Anzahl Patienten mit Ereignis: 12 (6,7%) vs. 2 (1,2%)	Schaden		
a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm; MTIC: Methyl-3-triazenoimidazol-carboxamid.				

Gesamtüberleben

In der KEYNOTE 002 ist der Endpunkt Gesamtüberleben unter Pembrolizumab nach Adjustierung hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels statistisch signifikant: Patienten unter Pembrolizumab leben im Median 2,7 Monate länger (11,4 Monate vs. 8,7 Monate).

Die Analyse mittels STE-Ansatz zeigt deutlich: der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogatendpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung geht mit einem Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab einher.

Die Gegenüberstellung der in einer Phase-Ib-Studie beobachteten und der mittels Korn *et al.* 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus prognostizierte Überlebenszeitkurve zeigt deutlich: in der Phase-II-Studie KEYNOTE 002 ist ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben zu erwarten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist wegen der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers des Endpunkts Gesamtüberleben hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen.
- Die Ergebnisse der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 002 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Das Vorgehen zur Bestimmung einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie ist das Mittel der Wahl in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet. In KEYNOTE 002 hatten 42 % der deutschen Studienteilnehmer bereits ein Therapieversagen unter Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC und daher Bedarf an einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab in der Subgruppenanalyse nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist für die Funktionsskala Soziale Funktion unter Pembrolizumab die Zeit bis zu einer Verschlechterung statistisch signifikant länger; in allen anderen Subskalen ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Verschlechterung in der Funktionalität und Lebensqualität unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu beobachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Lebensqualität ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten und einer Rücklaufquote von 67 % zu Woche 12 als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Lebensqualität zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine "*Verbesserung der Lebensqualität*" vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt **Lebensqualität** ein **Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Unerwünschte Ereignisse

Trotz einer wesentlich längeren medianen Therapiedauer unter Pembrolizumab (112,5 Tage vs. 61 Tage) zeigt sich im Verlauf der ersten drei Monate hinsichtlich der häufigen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei endokrinen Erkrankungen.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse treten bei 20 % der Patienten im Verlauf der ersten drei Monate auf; die Ereignisse sind durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherrschbar. Es treten keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse auf, die lebensbedrohlich sind oder zum Tod führen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei ist als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt zuungunsten von Frauen zu beobachten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180) um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „*Verminderung der Nebenwirkung*“ hinsichtlich der vier Kategorien der Häufigen unerwünschten Ereignisse vor; demgegenüber steht ein Zusatzschaden in einer Kategorie der Häufigen unerwünschten Ereignisse.

In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt **Häufige unerwünschte Ereignisse**.

Gesamtfolgerung – Kodierung A – Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

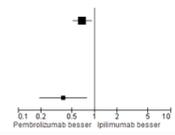
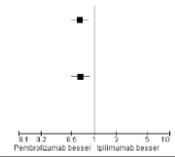
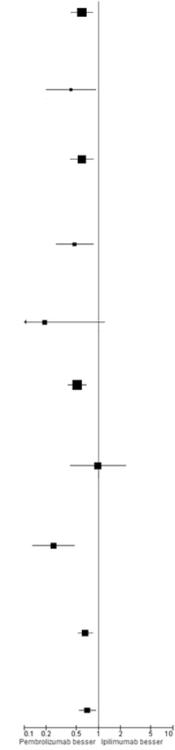
In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A untersuchte Teilanwendungsgebiet.

Die dargestellten Daten belegen für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet: Pembrolizumab ist im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie die wirksamere und im Allgemeinen besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms. Damit ist trotz des aus ethischen Gründen erlaubten Therapiewechsels auf Pembrolizumab ein Vorteil im Gesamtüberleben belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kodierung B – Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene Pembrolizumab vs. Ipilimumab

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

Gesamtüberleben

Sowohl im direkten wie auch indirekten Vergleich zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Ipilimumab. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (68,4 % vs. 58,2 %).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

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

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

Krankheitssymptomatik

Im direkten Vergleich zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 184), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen"* vor.

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

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab (168 Tage vs. 63 Tage) in sieben Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.

Im indirekten Vergleich zeigt sich trotz einer wesentlich längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

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

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

Gesamtfolgerung – Kodierung B – Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab für das unter Kodierung B des vorliegenden Dokuments untersuchte Teilanwendungsgebiet. Der Zusatznutzen für die beiden unter Kodierung B zusammengefassten G-BA relevanten Patientenpopulationen („nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ sowie „vorbehandelte Patienten“) kann über die Gesamtstudienresultate der Zulassungsstudie KEYNOTE 006 quantifiziert werden.

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

Kodierung C – Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Es wurden keine Studiendaten identifiziert, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Vemurafenib bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, untersucht. Aus diesem Grund kann keine Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib gezogen werden.

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

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

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

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

Das Melanom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen) entsteht. Dieses Dossier beschreibt das maligne Melanom der Haut, das kutane Melanom. Die ICD-10-GM Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut.

Kennzeichen des malignen Melanoms ist eine hohe Metastasierungsrate mit schlechter Prognose insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Grundsätzlich können Melanome aller Stadien klinisch als nicht-resezierbar eingestuft werden, wenn keine R0-Resektion mehr möglich ist. Dies ist auch bei primären bzw. in loco rekurrenten Melanomen des Stadiums AJCC I und II grundsätzlich denkbar, z. B. bei ungünstiger Lokalisation und lokal infiltrierendem Wachstum in vitale Körperstrukturen. Primärtumore, die aufgrund ihrer Lokalisation nicht reseziert werden können, werden wie die metastasierenden Melanome betrachtet. In diesem Fall sind systemische Therapien indiziert.

Die unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers zu untersuchende Zielpopulation entspricht dem Teilanwendungsgebiet „Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten“ und umfasst Patienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet.

Die unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers zu untersuchende Zielpopulation entspricht dem Teilanwendungsgebiet „Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten“ und umfasst nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, bzw. mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten.

Die unter Kodierung C des vorliegenden Dossiers zu untersuchende Zielpopulation entspricht dem Teilanwendungsgebiet „Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation“ und umfasst nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14: die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	1.025 – 1.281
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	3.519 – 3.881
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	1.229 – 1.319

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet	erheblich	1.025 – 1.281
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, oder die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind	erheblich	3.519 – 3.881
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	kein Zusatznutzen	1.229 – 1.319

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Generell ist für den Abschnitt 1.7 anzumerken, dass in der Versorgungsrealität die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom in spezialisierten Zentren stattfindet. Dort wird durch gezielte Einbestellung der Patienten und eine regelgerechte Abrechnung laut Hilfstaxe bei der Therapie mit Pembrolizumab Verwurf vermieden, da nach den klaren Abrechnungsregeln der Hilfstaxe lediglich beim letzten Patienten eines Tages Verwurf anfällt und abgerechnet wird.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	weiblich: 109.249,48 € männlich: 145.263,64 €	weiblich: 55.990.358,50 € - 69.974.291,94 € männlich: 74.447.615,50 € - 93.041.361,42 €
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	weiblich: 109.249,48 € männlich: 145.263,64 €	weiblich: 192.224.460,06 € - 211.998.615,94 € männlich: 255.591.374,58 € - 281.884.093,42 €
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	weiblich: 109.249,48 € männlich: 145.263,64 €	weiblich: 67.133.805,46 € - 72.050.032,06 € männlich: 89.264.506,78 € - 95.801.370,58 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
weiblich: 315.348.624,02 € - 354.022.939,94 €
männlich: 419.303.496,86 € - 470.726.825,42 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet	weiblich: 109.249,48 € männlich: 145.263,64 €	weiblich: 55.990.358,50 € - 69.974.291,94 € männlich: 74.447.615,50 € - 93.041.361,42 €
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, oder die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind	weiblich: 109.249,48 € männlich: 145.263,64 €	weiblich: 192.224.460,06 € - 211.998.615,94 € männlich: 255.591.374,58 € - 281.884.093,42 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
weiblich: 248.214.818,56 € - 281.972.907,88 €
männlich: 330.038.990,08 € - 374,925,454.84 €

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-dierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet	Dacarbazin: weiblich: 4.836,33 € männlich: 5.758,59 € Temozolomid: weiblich: 22.837,72 € männlich: 27.950,72 € Paclitaxel: weiblich: 31.787,70 € männlich: 37.229,64 € Carboplatin und Paclitaxel: weiblich: 31.401,50 € männlich: 35.588,82 €	Dacarbazin: weiblich: 2.478.619,13 € – 3.097.669,37 € männlich: 2.951.277,38 € – 3.688.376,90 € Temozolomid: weiblich: 11.704.331,50 € – 14.627.559,66 € männlich: 14.285.102,13 € – 17.852.893,49 € Paclitaxel: weiblich: 16.291.196,25 € – 20.360.021,85 € männlich: 19.080.190,50 € – 23.845.584,42 € Carboplatin und Paclitaxel: weiblich: 16.093.268,75 € – 20.112.660,75 € männlich: 18.239.270,25 € – 22.794.639,21 €
B	Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten	Ipilimumab	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, oder die mit einem BRAF-/MEK-	Ipilimumab: weiblich: 74.321,52 € männlich: 89.254,36 € Dacarbazin: weiblich: 4.836,33 € männlich: 5.758,59 €	Ipilimumab: weiblich: 130.768.714,44 € – 144.220.909,56 € männlich: 157.043.046,42 € – 173.198.085,58 € Dacarbazin: weiblich: 8.509.522,64 € – 9.384.898,37 € männlich: 10.132.239,11 € –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind		11.174.543,90 €
C	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	94.814,56 €	116.527.094,20 € – 125.060.404,60 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

1.8.1 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.

Anforderungen an die Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA[®]

Nicht zutreffend.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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.

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

Nicht zutreffend.

1.8.2 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 insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR („Periodic Safety Update Report“) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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 abstimmen.

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

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

die mit der Anwendung von KEYTRUDA[®] zusammenhängen, 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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 1-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung verglichen wird. • Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18-Okt-2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe). 	1Q 2017 3Q 2015
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1 negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch nachgewiesenen 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 Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen historischen und frischen Gewebeproben • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung • Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil • Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut) 	1Q 2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nicht zutreffend.

1.8.3 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

1.8.4 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 1-22 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 1-22: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz)	Das Risiko einer immunvermittelten Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) 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)	Schulungs- und Informationsmaterial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis)	Das Risiko einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) 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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Uveitis	Das Risiko einer immunvermittelten Uveitis 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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Pankreatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pankreatitis 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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Hepatitis	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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Typ-I-Diabetes mellitus	Das Risiko eines immunvermittelten Typ-1-Diabetes mellitus 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)	Schulungs- und Informationsmaterial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Myositis	Das Risiko einer immunvermittelten Myositis 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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Nephritis	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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Pneumonitis	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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Schwere Hautreaktionen	Das Risiko von immunvermittelten schweren Hautreaktionen 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.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Nebenwirkungen		
Infusionsbedingte Nebenwirkungen	Das Risiko von infusionsbedingten 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	Schulungs- und Informationsmaterial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	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.	Keine
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	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.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	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)	Keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben.	
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	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.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	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.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen immun-vermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

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

Nicht zutreffend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.8.5 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.

Tabelle 1-1: Vorgaben für eine Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2 Pneumonitis	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2 Pneumonitis	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Kolitis	Unterbrechung ^a
	Grad 4 Kolitis	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 Nephritis mit einer > 1,5 bis 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 Nephritis 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 (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a 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 Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Hepatitis 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	Unterbrechung ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Normwert (ULN) (Grad 2)	
	Hepatitis mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN) (Grad ≥ 3)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 3 oder 4 infusionsbezogene Reaktionen	dauerhaftes Absetzen
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.		
a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben.		

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind.
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von zwölf Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von zwölf Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] abklingt.
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

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

Nicht zutreffend.