

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

*Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder
metastasierendes) Melanom:
nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-
Mutation*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Melanoms nach (10) und (2)	14
Tabelle 3-2: T-Klassifikation des Primärtumors beim Melanom nach (10) und (2).....	15
Tabelle 3-3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Melanom nach (10) und (2)	15
Tabelle 3-4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim Melanom nach (10) und (2).....	16
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43 (8)	20
Tabelle 3-6: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43	22
Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2016 bis 2020	23
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-9: Verteilung der Tumorstadien nach AJCC und Resezierbarkeit; Datengrundlage: (30) (Stadien), (32) (Resezierbarkeit).....	25
Tabelle 3-10: Verteilung der Tumorstadien nach AJCC und Resezierbarkeit; Datengrundlage: (31) (Stadien), (32) (Resezierbarkeit).....	25
Tabelle 3-11: Sterbefälle nach Tumorstadien nach AJCC; Datengrundlage: Tumorregister München 2013	27
Tabelle 3-12: Sterbefälle nach Tumorstadien nach AJCC; Datengrundlage: Livingstone, 2015	27
Tabelle 3-13: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient und Patientin	41
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro mg pro Patient und Patientin....	42
Tabelle 3-21: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib pro Patient und Patientin.....	42

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	47
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	61
Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (4)	63
Tabelle 3-28: Vorgaben für eine Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA®	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsdaten nach Geschlecht, Deutschland 2009 – 2010, ICD-10 C43 (8)	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöse Melanom
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Classification of Diseases
IgG4	humanes Immunglobulin vom G4-Typ
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MwSt.	Mehrwertsteuer

Abkürzung	Bedeutung
NM	Noduläre Melanom
NSCLC	Non-small cell lung cancer/ nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PAES	Post-authorisation efficacy study
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PSUR	Periodic safety update report
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SSM	Superfiziell spreizende Melanom
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TNM	Tumordicke, Lymphknoten, Fernmetastasierung
TZM	Tumorzentrum München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal/ über dem oberen Normwert
USA	United States of America

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Das unter Kodierung C des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet beinhaltet Patienten der G-BA relevanten Population „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“. Für diese Population hat der G-BA Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Patienten, für welche die Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist (1).

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“.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA Beratung

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei Erwachsenen fand am 29. Oktober 2014 statt (Beratungsanforderung 2014-B-077). Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“ hat der G-BA Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Niederschrift zum Beratungsgespräch liegt dem Dossier bei (1).

Die Geschäftsstelle erläutert die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt.

Generell zugelassen zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom sind Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen grundsätzlich die Resektion

und/oder die Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Patienten, für welche die Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt. Relevante Beschlüsse, Bewertungen oder Empfehlungen des G-BA liegen im betreffenden Anwendungsgebiet für Ipilimumab, Dabrafenib und Vemurafenib sowie in Anlage VI Teil B der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use) über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vor. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zeichnet sich für BRAF-V600-Mutation-positive Melanome durch eine mutationsspezifische Therapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib aus. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. Für Vemurafenib ist ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin belegt. Für Dabrafenib konnte im Vergleich zu Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher für das BRAF-V600-Mutation-positive, nicht resezierbare oder metastasierte Melanom bei nicht vorbehandelten Patienten Vemurafenib (1).

Fazit

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“.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29. Oktober 2014 (1).

Zusätzlich zur systematischen Leitlinien- und Evidenzrecherche, die der G-BA im Rahmen der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, erfolgte eine orientierende Recherche hinsichtlich der jüngst publizierten Leitlinien in Deutschland, den USA sowie auf europäischer Ebene.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-077 Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms. Stand: 03.12. 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das maligne Melanom der Haut

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 (1).

Kennzeichen des malignen Melanoms ist eine hohe Metastasierungsrate mit schlechter Prognose insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Das maligne Melanom verursacht 90 % aller durch Hautkrebs bedingten Sterbefälle (2).

In der Regel haben Patienten mit einem Melanom der Haut zum Zeitpunkt der primären Diagnose keine Beschwerden. Gelegentlich führen Juckreiz oder eine kleine Blutung aus dem Tumor zu einem Arztbesuch. Die recht geringe Symptomatik, die oft auch bei Metastasierung moderat ist, steht dabei im starken Widerspruch zur schlechten Prognose der Erkrankung. Wichtig für die Prognose ist die Eindringtiefe des Primärtumors: In tieferen Hautschichten bekommen die entarteten Krebszellen Zugang zu den Blut- und Lymphgefäßen und können in andere Organe (z. B. Lunge, Knochen, Leber, Gehirn) bzw. in die Lymphknoten metastasieren (3).

Klinische Typen des Melanoms

Das Melanom ist ein Tumor, der bei Jugendlichen und Erwachsenen auftritt und sich in über 90 % der Fälle als ein Primärtumor der Haut entwickelt. Das maligne Melanom geht von den Pigmentzellen (Melanozyten) der basalen Epidermisschichten oder auch der Dermis aus (4).

Als die vier kutanen Haupttypen des malignen Melanoms gelten das superfiziell spreizende Melanom (SSM, Häufigkeit ca. 60 %), das noduläre Melanom (NM, Häufigkeit ca. 20 %), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM, Häufigkeit ca. 10 %) und das akrolentiginöse Melanom (ALM, Häufigkeit ca. 5 %). Die restlichen 5 % erfassen seltene Melanom-Varianten. Hierzu gehören z. B. das Melanom der Schleimhäute, das desmoplastische Melanom und das Melanom bei unbekanntem Primärtumor (4).

Risikofaktoren und Früherkennung

Als wichtigster exogener Risikofaktor gilt eine übermäßige Exposition gegenüber ultraviolettem (UV-) Licht (5, 6). Bei ca. 50 % der Patienten mit einem malignen Melanom liegt zudem eine sogenannte BRAF-V600-Mutation vor (7).

Gesetzlich Versicherte haben ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch einen Arzt mit entsprechender Fortbildung (8). Das Auftreten von Metastasen nach vollständiger Entfernung des Primärtumors wird in der Regel im Rahmen einer risikoadaptierten Nachsorgeuntersuchung entdeckt (9). Die Teilnahme an der Nachsorge wird über einen Zeitraum von zehn Jahren empfohlen (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b-) (2).

Stadieneinteilung/Klassifikation des primären kutanen Melanoms

Klassifikation und Stadieneinteilung des kutanen Melanoms erfolgen anhand der international anerkannten Richtlinien des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabelle 3-1). Diese Klassifikation wurde auch von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) übernommen. Eine weitere Einteilung, die bei der Prognose eine Rolle spielt, ist die TNM-Klassifikation nach Tumordicke, Lymphknoten und Fernmetastasierung (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Bei Patienten mit regionären Metastasen wird die Anzahl der befallenen Lymphknoten, sowie die Tumorlast und Ulzeration des Primärtumors zur Stadieneinteilung herangezogen. Bei Patienten mit Fernmetastasen bestimmt die Lokalisation der Metastasen (nicht-viszeral vs. Lunge vs. viszeral) und ein erhöhter Serum Laktatdehydrogenase (LDH-) Wert das Stadium der Metastasierung (10).

Primäre Melanome, die aufgrund ihrer Lokalisation oder anderer Ursachen nicht reseziert werden können, werden wie die metastasierenden Melanome als fortgeschrittene Melanome klassifiziert.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Melanoms nach (10) und (2)

Stadium	Primärtumor (pT, Tumordicke in mm)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumore (primär nicht invasiv)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1		
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration		
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration		
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration		
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration		
	> 4,0 mm, keine Ulzeration		
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration		
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen Lymphknotenmetastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	
IV			Fernmetastasen

Tabelle 3-2: T-Klassifikation des Primärtumors beim Melanom nach (10) und (2)

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

Tabelle 3-3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Melanom nach (10) und (2)

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2–3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

Tabelle 3-4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim Melanom nach (10) und (2)

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht
Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.		

Überlebensraten bei Patienten mit malignem Melanom

Lokalisiertes kutanes Melanom (Stadium I und II)

Das 5- und 10-Jahres-Überleben basierend auf der TNM-Klassifizierung (s. Tabelle 3-2, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) liegt zwischen 97 % bzw. 93 % für Patienten mit T1aN0M0 Melanomen und 53 % bzw. 39 % bei Patienten mit T4bN0M0 Melanomen, d. h. bei dünnen Tumoren ohne Ulzeration sind die Überlebensraten sehr gut, verschlechtern sich aber mit Zunahme der Tumordicke und bei Ulzeration des Primärtumors (10).

Primärtumore, die aufgrund ihrer Lokalisation nicht reseziert werden können werden so wie die fernmetastasierten Melanome (Stadium IV) als fortgeschrittenes Melanom klassifiziert.

Metastasiertes kutanes Melanom (Stadium III)

Basierend auf der TNM-Klassifizierung (s. Tabelle 3-2, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) rangieren die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 70 % bei Patienten mit T1-4N1aM0 Melanomen und 39 % bei Patienten mit T1-4N3M0 Melanomen. In Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen ist das 5- und 10-Jahres-Überleben bei Patienten mit intralymphatischen Metastasen (N2c) 69 % bzw. 52 %, während bei Patienten mit intralymphatischen plus Lymphknotenmetastasen die Überlebensraten bei 46 % bzw. 33 % liegen.

Das 5-Jahres-Überleben nach Untergruppen des Stadium III sind 78 %, 59 % und 40 % für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC (10).

Fernmetastasiertes kutanes Melanom (Stadium IV)

Eine Fernmetastasierung beinhaltet Tumorabsiedlungen außerhalb der regionären Lymphknoten.

Die weitere Differenzierung in drei Untergruppen (M1a, M1b und M1c) ergibt sich aus der Lokalisation der Metastasen und dem LDH-Serumspiegel (s. Tabelle 3-4). Eine Fernmetastasierung ist fast immer unheilbar und mit einer sehr schlechten Prognose

verbunden. In solch einem fortgeschrittenen Stadium liegt bei der aktuellen Standardtherapie die mediane Überlebenszeit – abhängig vom BRAF-Mutationsstatus – bei lediglich sechs bis 18 Monaten.

Als prognostisch ungünstige Faktoren für das Überleben wurden ein erhöhter ECOG-Leistungsstatus (ECOG > 0), erhöhte Serum-LDH-Spiegel, viszerale Metastasen und männliches Geschlecht identifiziert (Weide, 2012). Das Alter hat keinen Einfluss auf die Prognose (11, 12).

Fernmetastasierte Melanome (Stadium IV) – wie auch Primärtumore, die aufgrund ihrer Lokalisation nicht reseziert werden können – werden als fortgeschrittenes Melanom klassifiziert.

Definition des nicht-resezierbaren oder metastasierenden Melanoms

Bei Patienten mit primärem bzw. regional oder fernmetastasierendem Melanom wird bei kurativem Therapieanspruch regelhaft eine vollständige operative Entfernung des Karzinomgewebes (R0-Resektion) angestrebt (Ausmaß der Empfehlung: Good Clinical Practice) (2). Beim „nicht resezierbaren“ Melanom handelt es sich somit um eine klinische, patientenindividuelle Einstufung. 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 (2).

Zielpopulation

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

Das unter Kodierung C des vorliegenden Dokuments untersuchte Teilanwendungsgebiet beinhaltet Patienten der G-BA relevanten Population „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Seit Einführung der Frühen Nutzenbewertung im Jahr 2011 haben sich die Therapieoptionen für das fortgeschrittene maligne Melanom deutlich verbessert. Durch die Einführung des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab, einem sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor, und den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib konnten im Vergleich zu den bereits länger verfügbaren Chemotherapien höhere Ansprechraten und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden.

Für Patienten mit metastasierenden Melanom und BRAF-V600-Mutation werden gemäß deutscher und US-amerikanischer Leitlinien BRAF-Inhibitoren in der ersten oder zweiten Therapielinie empfohlen (2, 13, 14), in der ersten Therapielinie insbesondere bei rasch weiterschreitender Erkrankung und hoher Tumorlast (2). BRAF-Inhibitoren wurde in der deutschen S3-Leitlinie der höchste Empfehlungsgrad „A“ zugesprochen (2) und in der US-amerikanischen NCCN-Leitlinie der höchste Empfehlungsgrad (Category 1) (14). Gemäß deutscher DGHO-Leitlinie kann ggfs. auch der MEK-Inhibitor Trametinib eingesetzt werden (13). Vemurafenib und Dabrafenib sind in Deutschland bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation zugelassen und verfügbar. (15, 16).

Vemurafenib und Dabrafenib haben bereits eine Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V erhalten (17-19). Vemurafenib wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom bescheinigt (18). Der Zusatznutzen von Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib ist nicht belegt (19). Die beiden Substanzen sind demnach als gleichwertig zu betrachten.

Mit BRAF-Inhibitoren können hohe Ansprechraten erzielt werden. In den jeweiligen Zulassungsstudien sprachen 48 % der Patienten auf Vemurafenib bzw. 50 % auf Dabrafenib an versus 5 % bzw. 7 % im Vergleichsarm Dacarbazin. Sowohl das progressionsfreie- als auch das Gesamtüberleben war mit Vemurafenib und Dabrafenib in den Phase III-Studien verbessert (20-22). 26 % der Patienten mit BRAF V600-Mutation zeigen unter Vemurafenib ein Langzeitüberleben von drei Jahren (23).

Trotz guter Erfolge mit BRAF-Inhibitoren gibt es weiterhin verschiedene Herausforderungen: A) wenige Patienten profitieren über einen längeren Zeitraum (23), B) die mediane Ansprechdauer aufgrund von Resistenzentwicklung ist mit ca. 6,7 Monaten relativ kurz und C) es können zwar seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen wie sekundäre Krebserkrankungen auftreten (24, 25).

Die vorliegenden Daten mit 3-Jahres-Überlebensraten von rund 26 % unter Behandlung mit BRAF-Inhibitoren bedeuten, dass drei Viertel der Patienten mit malignem Melanom trotz der neueren Behandlungsoptionen nach drei Jahren verstorben sind. Dies zeigt den weiterhin sehr hohen therapeutischen Bedarf in dieser Patientengruppe an.

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein Immun-Checkpoint-Inhibitor und wirkt über eine Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalweges. Dadurch erkennen zytotoxische T-Zellen die Tumorzellen und eine Immunreaktion gegen den Tumor kann in Gang kommen. Die Phase 3-Studie KEYNOTE 006 vergleicht bei 834 Patienten mit fortgeschrittenen Melanom ohne Vortherapie mit Ipilimumab zwei Dosierungen von Pembrolizumab (10 mg/kg alle zwei Wochen (n=279) oder alle drei Wochen (n=277)) mit Ipilimumab (3 mg/kg alle drei Wochen, n=278) (26). Circa zwei Drittel der Studienpopulationen war nicht vorbehandelt. Die Studie wurde wegen erhöhter Wirksamkeit für Pembrolizumab vorzeitig beendet und befindet sich derzeit in der Nachbeobachtung. Pembrolizumab war Ipilimumab in der Ansprechrates, im 1-Jahresüberleben und im Nebenwirkungsprofil signifikant überlegen. Die Ansprechrates nach RECIST v1.1 betrug unter Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen 32,9 % vs. 11,9 % für Ipilimumab, das 1-Jahresüberleben 68,4 % für Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen vs. 58,2 % für Ipilimumab. Die Rate für Grad 3–4 Nebenwirkungen lag bei knapp der Hälfte für Pembrolizumab 10 mg/kg alle drei Wochen vs. Ipilimumab. Aus der durchgeführten Recherche in Modul 4C konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden. Aus diesem Grund kann keine Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib gezogen werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Das RKI weist für das maligne Melanom der Haut (ICD-10 Ziffer: C43) in Deutschland für 2010 als 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt) 40.700 Frauen und 38.200 Männer aus. In der Tabelle 3-5 sind die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das maligne Melanom der Haut für Deutschland angegeben (8).

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43 (8)

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.640	9.660	9.640	9.580	10.100	9.600
rohe Erkrankungsrate ^a	24,0	23,1	24,0	23,0	25,4	23,4
standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	18,2	17,9	18,0	17,8	18,0	17,8
mittleres Erkrankungsalter ^c	66	59	66	58		
Sterbefälle	1.454	1.203	1.568	1.143		
rohe Sterberate ^a	3,6	2,9	3,9	2,7		
standardisierte Sterberate ^{a, b}	2,6	1,7	2,8	1,6		
5-Jahres-Prävalenz	35.900	38.800	38.200	40.700		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ^d			78 (70-83)	86 (80-90)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ^d			89 (83-95)	94 (88-98)		
a: je 100.000 Personen b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Das RKI gibt für das Jahr 2010 in Deutschland 9.580 Frauen und 9.640 Männer (gesamt: 19.220 Personen) an, die neu an einem malignen Melanom erkrankt sind. Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 23,0 Fällen pro 100.000 Frauen und 24,0 Fällen pro 100.000 Männer. Die Prognose für das Jahr 2014 geht von 9.600 Neuerkrankungen bei Frauen und 10.100 Neuerkrankungen bei Männern (gesamt: 19.700 Personen) aus. Die Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs 2008 hatte noch im selben Jahr zu einer starken Zunahme der Erkrankungszahlen am malignen Melanom geführt, die Erkrankungsraten liegen seitdem etwa 20 % über dem Niveau vor Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung (8).

Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt mittlerweile bei 58 Jahren. Männer erkranken im Mittel acht Jahre später. Dem entspricht ein höheres Erkrankungsrisiko und deutlich höhere Erkrankungsraten jüngerer Frauen (unter 55 Jahre) und älterer Männer (über 55 Jahre) (8).

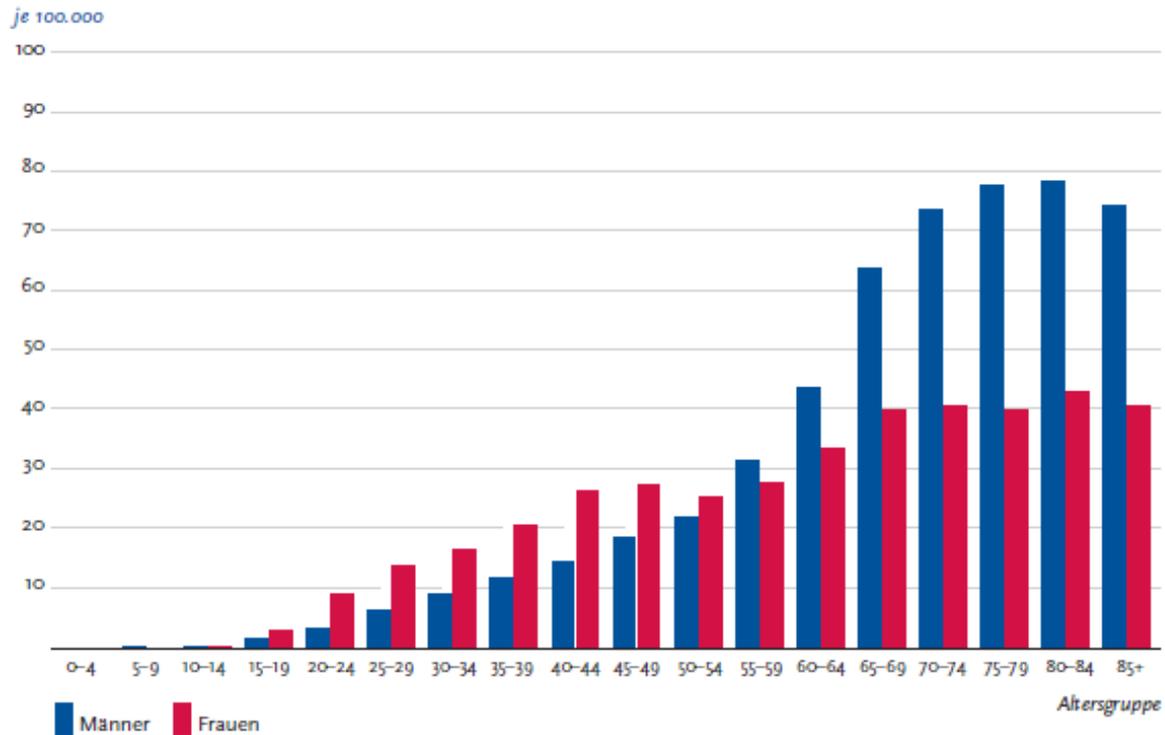


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2009 – 2010, ICD-10 C43 (8)

Aktuell liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit malignem Melanom der Haut bei 94 % und für Männer bei 89 %. Zu diesen Überlebensraten trägt auch bei, dass mehr als die Hälfte der Melanome in einem noch frühen Tumorstadium (T1) entdeckt wird, dieser Anteil hat sich seit Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung 2008 merklich erhöht. Die Sterberate für das maligne Melanom lag im Jahr 2010 für Frauen bei 1,6 (1.143 Sterbefälle), sowie 2,7 bei Männern (1.568 Sterbefälle) (8).

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis GEKID

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) berichtet für das Jahr 2011 für Deutschland 19.647 neuerkrankte Patienten. Nach Geschlecht aufgeteilt, gibt GEKID für die Jahre 2008 bis 2011 folgende Inzidenzen für Deutschland an (27):

Tabelle 3-6: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland, ICD-10 C43

Jahr	Männer		Frauen		Gesamt
	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl
2008	9.547	18,3	9.305	17,0	18.852
2009	9.882	18,6	9.371	17,2	19.253
2010	9.852	18,4	9.753	18,0	19.605
2011	9.875	18,2	9.772	17,6	19.647

Quelle: (27); Datenstand: Dezember 2013

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

Die Basis für eine Inzidenzprognose der nächsten fünf Jahre stellen die publizierten Fallzahlen der GEKID für das maligne Melanom für Deutschland (Neuerkrankungen) dar, getrennt nach Männern und Frauen (27).

Da nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 bis 2011 höher als in den Jahren zuvor lag, werden für die Trendprognose nur die Daten der Jahre 2008 bis 2011 (Tabelle 3-6, siehe oben) zu Grunde gelegt. Die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2016 bis 2020 werden mittels eines linearen Regressionsmodells wie folgt prognostiziert (28):

$$\text{für Frauen: } y = 179 \cdot x - 349.949,8; (R^2 = 0,87)$$

$$\text{für Männer: } y = 95,4 \cdot x - 181.917,3; (R^2 = 0,58)$$

mit der Anzahl der Neuerkrankungen y und dem Jahr x .

87 % bzw. 58 % der Gesamtvariabilität bei Frauen und Männer können durch das jeweilige Regressionsmodell erklärt werden.

Tabelle 3-7 zeigt, dass basierend auf den oben dargestellten Prognosemodellen die Inzidenz sowohl bei Frauen als auch bei Männern stetig zunimmt:

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2016 bis 2020

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2016	10.410	10.713	21.123
2017	10.505	10.892	21.397
2018	10.600	11.071	21.671
2019	10.696	11.250	21.946
2020	10.791	11.429	22.220

Quelle: Berechnungen MSD SHARP & DOHME basierend auf (27); Datenstand: Dezember 2013

Diese Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigende Faktoren, veränderte Maßnahmen zur Früherkennung sowie die Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms können sich ändern und somit Einfluss auf die Prävalenz und Inzidenz haben. Für die kommenden fünf Jahre werden seitens MSD jedoch keine wesentlichen Abweichungen von dieser Prognose erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	1.413 – 1.516	1.229 – 1.319

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt analog des Ansatzes des IQWiG in der Nutzenbewertung von Vemurafenib (29).

Es werden dabei zwei unterschiedliche Herleitungsansätze für folgende Patientengruppen angewandt:

- Patientengruppe 1: Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasierendem Melanom (Stadien III und IV);
- Patientengruppe 2: Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben, aber nicht im selben Jahr erkrankt sind (inkl. Rezidivfälle);

Patientengruppe 1 [Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasierendem Melanom (Stadien III und IV)] berechnet sich auf der Basis inzidenter Patienten. Das RKI und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) schätzen in ihrem gemeinsamen Bericht für das Jahr 2014 ca. 19.700 inzidente Patienten mit malignem Melanom für Deutschland (8).

Als nächste Schritte erfolgen die Unterteilung nach Tumorstadien (Stadieneinteilung nach AJCC) sowie für die Stadien IA bis IIIC eine Unterteilung nach Resezierbarkeit des Melanoms.

Die Berechnung der Verteilung der Patienten auf die Tumorstadien I bis IV werden sowohl auf der Basis der Registerdaten des Tumorzentrums München für den Zeitraum 1998 bis 2012 (30) als auch auf Basis der Daten einer deutschlandweiten Beobachtungsstudie (31) durchgeführt.

Da für Deutschland keine Daten zur Nicht-Resezierbarkeit vorliegen, werden hierzu die US-amerikanischen Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Registerdaten herangezogen. Die im Stadium IV diagnostizierten Patienten werden in vollem Umfang berücksichtigt. Dieses Vorgehen wurde in der Vergangenheit vom IQWiG wie auch dem G-BA als angemessen angesehen (29, 32, 33).

Tabelle 3-9: Verteilung der Tumorstadien nach AJCC und Resezierbarkeit; Datengrundlage: (30) (Stadien), (32) (Resezierbarkeit)

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien ^a	resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium)	Inzidente Patienten 2014 (N=19.700)
Stadium I				
Stadium IA	41,3 %	97,3 %	2,7 %	220
Stadium IB	23,9 %	98,5 %	1,5 %	71
Stadium II				
Stadium IIA	10,5 %	98,3 %	1,7 %	35
Stadium IIB	7,5 %	98,6 %	1,4 %	21
Stadium IIC	2,2 %	98,6 %	1,4 %	6
Stadium III				
Stadium IIIA	1,5 %	99,9 %	0,1 %	0
Stadium IIIB	2,1 %	99,5 %	0,5 %	2
Stadium IIIC	1,2 %	96,8 %	3,2 %	8
Stadium IV	9,9 %	entfällt	entfällt	1.950
				2.312
a: (30) b: (32)				

Tabelle 3-10: Verteilung der Tumorstadien nach AJCC und Resezierbarkeit; Datengrundlage: (31) (Stadien), (32) (Resezierbarkeit)

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien ^a	resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium)	Inzidente Patienten 2014 (N=19.700)
Stadium I				
Stadium IA	46,8 %	97,3 %	2,7 %	249
Stadium IB	21,5 %	98,5 %	1,5 %	64
Stadium II				
Stadium IIA	8,5 %	98,3 %	1,7 %	28
Stadium IIB	5,1 %	98,6 %	1,4 %	14
Stadium IIC	1,8 %	98,6 %	1,4 %	5
Stadium III				
Stadium IIIA	3,5 %	99,9 %	0,1 %	1
Stadium IIIB	3,8 %	99,5 %	0,5 %	4
Stadium IIIC	2,9 %	96,8 %	3,2 %	18
Stadium IV	6,1 %	entfällt	entfällt	1.199

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien ^a	resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium)	Inzidente Patienten 2014 (N=19.700)
				1.582
a: Berechnung auf Basis (31). Missings und Stage 0 (MMis) wurden nicht berücksichtigt b: (32)				

Die Schätzung basierend auf der Verteilung der Tumorstadien entsprechend der Registerdaten des Tumorzentrums München ergibt 2.312 Patienten; jene basierend auf der Verteilung der Tumorstadien entsprechend Livingstone 1.582 Patienten. Daraus ergibt sich eine geschätzte Spannweite für die Patientengruppe 1 [Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasierendem Melanom (Stadien III und IV)] von 1.582 bis 2.312 Patienten.

Patientengruppe 2 [Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben, aber nicht im selben Jahr erkrankt sind (inkl. Rezidivfälle)] berechnet sich auf Basis der Todesursachenstatistik des GEKID für das Jahr 2012 (2.875 am malignen Melanom verstorbene Menschen) (34). Hiervon sind jene inzidenten Fälle, die innerhalb des betreffenden Jahres am malignen Melanom erkrankt UND verstorben sind, abzuziehen, da diese bereits in Patientengruppe 1 enthalten sind und somit doppelt gezählt werden würden. Bei der Berechnung wird wie folgt vorgegangen:

- Die Anzahl der inzidenten Patienten ergibt sich analog der Tabellen Tabelle 3-9 (30) bzw. Tabelle 3-10 (31).
- Die Sterbefälle werden, wie in der IQWiG-Nutzenbewertung von Vemurafenib (29), mittels der 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % im Stadium III (35) und der 1-Jahres-Überlebensrate von 25,5 % im Stadium IV (11) ermittelt.

Tabelle 3-11: Sterbefälle nach Tumorstadien nach AJCC; Datengrundlage: Tumorregister München 2013

Krankheitsstadium ^a	Verteilung der AJCC Stadien ^b	1-Jahres-Sterberate ^c	Sterbefälle
Stadium III			
Stadium IIIA	1,5 %	7,5 %	22
Stadium IIIB	2,1 %	7,5 %	31
Stadium IIIC	1,2 %	7,5 %	18
Stadium IV	9,9 %	74,5 %	1.453
			1.524
a: Gesamtanzahl aller inzidenten Patienten mit malignem Melanom in Deutschland 19.700 (2014)			
b: (30)			
c: (35) (Stadium III); (11) (Stadium IV)			

Tabelle 3-12: Sterbefälle nach Tumorstadien nach AJCC; Datengrundlage: Livingstone, 2015

Krankheitsstadium ^a	Verteilung der AJCC Stadien ^b	1-Jahres-Sterberate ^c	Sterbefälle
Stadium III			
Stadium IIIA	3,5 %	7,5 %	52
Stadium IIIB	3,8 %	7,5 %	57
Stadium IIIC	2,9 %	7,5 %	43
Stadium IV	6,1 %	74,5 %	893
			1.045
a: Gesamtanzahl aller inzidenten Patienten mit malignem Melanom in Deutschland 19.700 (2014)			
b: (31)			
c: (35) (Stadium III); (11) (Stadium IV)			

Die Schätzung basierend auf der Verteilung der Tumorstadien entsprechend der Registerdaten des Tumorzentrums München ergibt 1.351 (2.875 Sterbefälle Melanom gesamt – 1.524 „inzidente“ Sterbefälle Melanom) Patienten; jene basierend auf der Verteilung der Tumorstadien entsprechend Livingstone 1.830 (2.875 Sterbefälle Melanom gesamt – 1.045 „inzidente“ Sterbefälle Melanom) Patienten. Daraus ergibt sich eine geschätzte Spannweite für die Patientengruppe 2 [Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben aber nicht im selben Jahr erkrankt waren (inkl. Rezidivfälle)] von 1.351 bis 1.830 Patienten.

Zählt man nun die Inzidenzen der Patientengruppe 1 [Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasierendem Melanom (Stadien III und

IV)] und der Patientengruppe 2 [Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben aber nicht im selben Jahr erkrankt waren (inkl. Rezidivfälle)] zusammen, umfasst die Zielpopulation 3.412 (1.582 + 1.830) bis 3.663 (2.312 + 1.351) Patienten.

Es wird angenommen, dass die Testrate auf eine BRAF-V600 Mutation bei 90 % liegt und dass 46 % der getesteten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom eine BRAF-V600 Mutation aufweisen (36). Dies entspricht dem Vorgehen in früheren Nutzenbewertungen (29).

Der Anteil an GKV-Patienten an der Zielpopulation wird auf 87 % geschätzt.

Tabelle 3-13: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Anzahl der Patienten (TZM) ^a	Anzahl der Patienten (Livingstone) ^b
Nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom	3.663	3.412
BRAF-V600 Mutation Testrate (90 %)	3.297	3.071
Anteil mit BRAF-V600 Mutation (46 %)	1.516	1.413
Anteil GKV-Patienten (87 %)	1.319	1.229
a: (30) b: (31)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	Kein Zusatznutzen	1.229– 1.319

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für das unter Kodierung C des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“ wurde kein Zusatznutzen festgestellt. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4C dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

3.2.1 und 3.2.2

Basis der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 war eine Leitlinienrecherche zur Ermittlung der Therapieoptionen zur Behandlung des malignen Melanoms. Der Zulassungsstatus der Wirkstoffe wurde über die AMIS-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt. Zur Darstellung der grundlegenden Wirkmechanismen der medikamentösen Therapieoptionen und zu wirkstoffspezifischen Angaben wurde auf die jeweilige Fachinformation bzw. publizierte Studien zurückgegriffen sowie eine unsystematische Freihandsuche im Zeitraum November 2014 bis Juni 2015 in der Literaturdatenbank Medline und über Internetverweise durchgeführt.

3.2.3 und 3.2.4

Für die Ermittlung von Daten zur Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wurden die Internetseiten des RKIs, der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), des

Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK), der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Tumorregister München des Tumorzentrums München (TZM) herangezogen.

Für die Ermittlung von Daten zur Mortalität wurde die Todesursachenstatistik des GEKID herangezogen.

Ferner wurde die alle bisherigen Nutzenbewertungsverfahren mit der Indikation malignes Melanom gesichtet. Bevorzugt wurden Quellen, Vorgehensweisen und Herleitungsansätze verwendet, die in den bisherigen Verfahren bereits akzeptiert wurden.

3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf den Ausführungen in Modul 4A dieses Dossiers. Dort wird anhand der Daten der klinischen Studien der Zusatznutzen von Pembrolizumab dargestellt. Die Daten insbesondere aus den Subgruppenanalysen der klinischen Studien zeigen, dass für die Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). 2014. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-c43-c44.htm>. Zugriff am: 30.10.2014
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie: Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, Version 1.1, Langversion. Stand: Februar 2013. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html>. Zugriff am: 14.07.2015.
3. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Malignes Melanom ("Schwarzer Hautkrebs"). 2015. URL: <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html>. Zugriff am: 02.07.2015.
4. Hein R, Coras B, Peters B. Klinische Typen. In: Tumorzentrum München, editor. Manual Maligne Melanome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 6 Auflage s8-112011.

5. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.
6. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 2012;485(7399):502-6.
7. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.
8. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, . 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?_blob=publicationFile. Zugriff am: 14.07.2015.
9. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):37-45.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
11. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527-34.
12. Weide B, Elsasser M, Buttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *British journal of cancer*. 2012;107(3):422-8.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Melanom Leitlinie, Stand: Oktober 2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@@view/html/index.html>. Zugriff am: 14.07.2015.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, Version 3.2015. 2015.
15. NOVARTIS. Fachinformation TAFINLAR® (Dabrafenib). Stand: Mai 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 14.07.2015.
16. ROCHE. Fachinformation ZELBORAF® (Vemurafenib). Stand: April 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 14.07.2015.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Stand: 06.09. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Stand: 06.03. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf. Zugriff am: 24.07.2015.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib. Stand: 03.04. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.

- [ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf). Zugriff am: 24.07.2015.
20. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.
 21. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
 22. Richman J, Martin-Liberal J, Diem S, Larkin J. BRAF and MEK inhibition for the treatment of advanced BRAF mutant melanoma. *Expert Opinion Pharmacother*. 2015:1285-97.
 23. PLEXXIKON;. Plexxikon Announces Three-Year Survival in ZELBORAF®-Treated Metastatic Melanoma Patients. 2012. URL: <http://www.drugs.com/>. Zugriff am: 12.11.2014.
 24. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707-14.
 25. Miller DM, Flaherty KT, Tsao H. Current status and future directions of molecularly targeted therapies and immunotherapies for melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2014;33(2):60-7.
 26. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
 27. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Der GEKID Atlas, Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dezember 2013) 2014. URL: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland%202014.pdf>. Zugriff am: 14.07.2015.
 28. MSD SHARP & DOHME. Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2016 bis 2020. 2015.
 29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 199: Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, A13-34, Version 1.0. Stand: 11.12. 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
 30. Tumorzentrum München (TZM). Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild, Diagnosejahrgang 1998-2012, ohne DCO. Datenbankstand: 30.04.2013. 2013. URL: <http://tumorregister-muenchen.de>. Zugriff am: 05.06.2013.
 31. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *The British journal of dermatology*. 2015;172(6):1646-50.
 32. ROCHE. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vemurafenib (ZELBORAF®), Modul 3A. Stand: 02.09. 2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-373/2013-09-02_Modul3_Vemurafenib.pdf. Zugriff am: 23.07.2015.
 33. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ipilimumab (YERVOY®), Modul 3B, Stand: 29.11. 2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf. Zugriff am: 14.07.2015

34. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebssterblichkeit (Mortalität), altersstandardisierte Rate: C43 Malignes Melanom der Haut. 2015. URL: <http://www.gekid.de/>. Zugriff am: 25.06.2015.
35. Weide B, Faller C, Buttner P, et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PloS one. 2013;8(4):e63137.
36. Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1 2011;29(15-suppl,):8507.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pembrolizumab	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Vemurafenib	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	Kontinuierlich, 2 x 960 mg täglich, per os (2).	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a: Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Jahr definiert als 52 Wochen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab

Laut Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) malignen Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlungsdauer basiert auf den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation und erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung bzw. bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität (1).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden (3, 4).

Angaben zum Behandlungsmodus von Vemurafenib

Gemäß Fachinformation wird Vemurafenib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasierendem malignen Melanoms angezeigt. Entsprechend der Angaben der

Fachinformation ist eine Dosierung von zweimal täglich 960 mg per os Vemurafenib empfohlen (2).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vemurafenib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden (3, 4). Um die Berechnung der Kosten auf ein Jahr zu standardisieren, wird eine Gabe zwei Mal täglich zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pembrolizumab	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF- V600 Mutation.	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17 ^a
Vemurafenib	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF- V600 Mutation.	Kontinuierlich, 2 x 960 mg täglich, per os (2).	365 ^a
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.			

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

Pembrolizumab:

Bei der zugrunde gelegten Therapiedauer für Pembrolizumab wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus je eine intravenöse Infusion verabreicht. Da die Therapie laut der Fachinformation zeitlich nicht begrenzt ist, wird die Behandlungsdauer standardisiert auf ein

Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Dies entspricht je einen Tag in 17 Zyklen, also insgesamt 17 Behandlungstagen im Jahr (1).

Vemurafenib:

Bei der zugrunde gelegten Therapiedauer für Vemurafenib wird eine kontinuierliche Verabreichung per os zweimal täglich empfohlen (2). Die Behandlungsdauer wird standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen (3, 4).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pembrolizumab	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	17 ^a	weiblich: 2 mg/kg x 68,4 kg = 136,8 mg → 3 Durchstechflaschen à 50 mg männlich: 2 mg/kg x 84,3 kg = 168,6 mg → 4 Durchstechflaschen à 50 mg	weiblich: 17 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 50 mg männlich: 17 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch = 68 Durchstechflaschen à 50 mg
Vemurafenib	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	365 ^a	4 Filmtabletten à 240 mg	365 Behandlungstage x (2 Gaben/täglich x 4 Filmtabletten à 240 mg) Gesamtverbrauch = 53 Packungen à 240 mg (je 56 Stück)
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Für Vemurafenib ist gemäß Fachinformation keine gewichtsspezifische Dosisanpassung und somit auch keine geschlechtsspezifische Auflistung erforderlich (2).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs, pro Patient für die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie, sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen.

Gemäß Mikrozensus 2013 liegt das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau bei 68,4 kg und eines erwachsenen Mannes bei 84,3 kg (5).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch Pembrolizumab

Die Fachinformation von Pembrolizumab empfiehlt eine Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (1). Entsprechend des durchschnittlichen Körpergewichts einer erwachsenen Frau in Deutschland (5) ergeben sich 136,8 mg. Das entspricht drei Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab. Bei 17 Zyklen führt dies zu einem jährlichen Gesamtverbrauch von 51 Packungen à 50 mg Pembrolizumab pro erwachsene Patientin.

Entsprechend des durchschnittlichen Körpergewichts eines erwachsenen Mannes in Deutschland (5) resultieren 168,6 mg. Das entspricht vier Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab. Bei 17 Zyklen entspricht dies, einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 68 Packungen à 50 mg Pembrolizumab pro erwachsenen Patienten.

Die hier angewandte Kalkulationsmethode stellt aus Sicht von MSD eine Überschätzung der Kosten der Therapie für die GKV dar.

In der Versorgungsrealität findet die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom in spezialisierten Zentren statt. Dort wird durch gezielte Einbestellung der Patienten und eine regelgerechte Abrechnung laut Hilfstaxe (6) 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. Folgt man der wissenschaftlichen Literatur [z. B. (7)], so stellt auch die Annahme, dass alle Patienten über ein gesamtes Jahr therapiert werden, eine Überschätzung der Kosten für die GKV dar.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch Vemurafenib

Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird Vemurafenib in einer täglichen Dosierung von zweimal täglich 960 mg per os (viermal 240 mg morgens und viermal 240 mg abends) verabreicht (2). Pro Gabe entspricht dies vier Filmtabletten à 240 mg.

Somit resultiert bei 365 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.920 Tabletten (acht Tabletten täglich x 365 Behandlungstage) pro Patient. Dies entspricht 53 Packungen à 240 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben.

Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.245,20 €	2.118,48 € ¹ (1,77 € ² ; 124,95 € ³)
Vemurafenib	ZELBORAF® 240 mg 56 Stück: Taxe-VK = 1.892,20 €	1.785,64 € ^a (1,77 € ^b ; 104,79 € ^c)
Quelle: (8) (Stand: 01.07.2015); eigene Berechnungen a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d:Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V e:Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

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

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % MwSt.) zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen günstigsten Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Dazu wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe (Preisstand: 01.07.2015, Online-Version) aus den im Beratungsprotokoll genannten Arzneiprodukten herangezogen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Medikamentenversorgung:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-17) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-18) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Pembrolizumab:

Pembrolizumab ist als 50 mg Durchstechflasche erhältlich. Der Apothekenabgabepreis für Pembrolizumab beträgt 2.245,20 € je Packung.

Daraus ergeben sich Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 2.118,48 € je 50 mg Packung.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient und Patientin

Bezeichnung	KEYTRUDA® 50 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	2.245,20 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-124,95 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	2.118,48 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene Patientin aus GKV-Perspektive	$(2.118,48 \text{ €} \times 3) \times 17 \text{ Zyklen} = 108.042,48 \text{ €}$
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsener Patient aus GKV-Perspektive	$(2.118,48 \text{ €} \times 4) \times 17 \text{ Zyklen} = 144.056,64 \text{ €}$
k. A.: Keine Angabe	

Die Dosierungsempfehlung für KEYTRUDA® liegt bei 2 mg/kg Körpergewicht.

Der Durchschnittsverbrauch (inklusive der rechnerischen Einbeziehung von Verwurf) liegt pro Behandlung je Patientin bei 150 mg (dreimal 50 mg) und je Patienten bei 200 mg (viermal 50 mg).

Die Behandlungen sollten im Abstand von jeweils drei Wochen stattfinden, womit sich in einem Jahr 17 Behandlungen ergeben. Auf ein Jahr bezogen, entstehen der GKV maximale

Arzneimittelkosten in Höhe von 108.042,48 € pro Patientin und 144.056,64 € pro Patient. Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Im Folgenden wird die Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten aus GKV-Perspektive pro mg dargestellt.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro mg pro Patient und Patientin

Bezeichnung	KEYTRUDA® 1 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	44,90 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-0,0354 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-2,50 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	42,37 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene Patientin aus GKV-Perspektive	(136,8 mg x 42,37 €) x 17 Zyklen = 98.534,74 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsener Patient aus GKV-Perspektive	(168,6 mg x 42,37 €) x 17 Zyklen = 121.439,75 €
k. A.: Keine Angabe	

Vemurafenib:

Vemurafenib ist als 240 mg Filmtablette erhältlich. Der Apothekenabgabepreis für Vemurafenib 240 mg (56 Tabletten) beträgt 1.892,20 € je Packung (8).

Tabelle 3-21: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib pro Patient und Patientin

Bezeichnung	ZELBORAF® 240 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	1.892,20 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-104,79 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	1.785,64 €
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	1.785,64 € x 53 Packungen à 240 mg = 94.638,92 €
Quelle: (8) (Stand: 01.07.2015)	
k. A.: Keine Angabe	

Der Taxe-VK für Vemurafenib beruht auf der Wirkstärke von ZELBORAF® 240 mg und entspricht 1.892,20 €, welches als preisgünstigstes Präparat (Preisstand: 01.07.2015) aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (8).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.785,64 € pro Packung (56 Filmtabletten a` 240 mg).

Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von je 53 Packungen zu 240 mg ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 94.638,92 € pro Patient.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (6)	1	17
Vemurafenib (ZELBORAF®)	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	BRAF-V600-Mutationstest	1	2 ^a

Quellen: Fachinformationen zu KEYTRUDA® (Stand: Juli 2015) (1), ZELBORAF® (Stand: April 2015) (2)
a: Etwa 50 % der Melanome sind BRAF-V600-Mutation- positiv, daher sind zur Identifizierung eines Vemurafenib- Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen für Pembrolizumab (1) und Vemurafenib (2) wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen.

Zugleich sind nur die in den Fachinformationen definierten Soll-/Muss-Kriterien zu erforderlichen Maßnahmen zu betrachten, die für alle Patienten während der Therapie empfohlen werden. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben werden die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt. Bei Angaben je Behandlungszyklus wurden die Mengen mit der Anzahl der jeweiligen Behandlungszyklen pro Jahr multipliziert.

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern notwendig.

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern ist ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (6).

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Behandlung mit Vemurafenib (ZELBORAF®)

BRAF-V600-Mutationstest

Laut Fachinformation von ZELBORAF® muss vor Therapiebeginn durch einen validierten Test der Tumorstatus belegt werden (2). Da etwa 50 % der Melanome BRAF-V600 Mutation positiv sind, sind zur Identifizierung eines Vemurafenib-Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (6)	71,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie –Vemurafenib (ZELBORAF®)	
BRAF-V600 Mutationstest (Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation) EBM-Ziffern 11321 und 11322	87,82 €
Quellen: Fachinformationen zu KEYTRUDA® (Stand: Juli 2015) (1), ZELBORAF® (Stand: April 2015) (2), (10)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten, für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wurden für die Darstellung der diagnostischen Tests und Laboruntersuchungen die entsprechenden Ziffern aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen (Tabelle 3-8). Der aktuell gültige bundeseinheitliche Orientierungswert und der kalkulatorische Punktwert liegen bei zehn Cent. (Stand: 26.06.2015) (10).

Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern

Zur Darstellung der Kosten für parenterale Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern ist die Hilfstaxe (6, 11) heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen mit einbezogen sind. Laut Hilfstaxe fällt ein Zuschlag von 71,00 € je applikationsfertiger Zubereitung an (6).

BRAF-V600-Mutationstest

Entsprechend der Fachinformation ist der Nutzen von Vemurafenib, nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumorstatus belegt. Vor Beginn der Therapie mit Vemurafenib ist daher der Mutationsstatus mit einem validierten, hochsensitiven Test zu bestimmen (9).

Derzeit liegt keine spezifische Gebührenordnungsposition vor, daher erfolgt die Berechnung annäherungsweise zu bestehenden EBM-Ziffern (2). Die EBM-Ziffern (11321 und 11322) werden für die Berechnung verwendet. Bei einem bundeseinheitlichen Punktwert von 0,10 € pro EBM-Punkt ergeben sich für die EBM-Ziffern 11321 und 11322 Kosten von insgesamt 87,82 € (16,02 € + 71,80 €) (10).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	1. (1.229) Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	2. (1.319) Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	Zuschlag für die Herstellung parenteralet Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (6)	1.207,00 €	1.483.403,00 €	1.592.033,00 €
Vemurafenib (ZELBORAF®)	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	BRAF-V600-Mutationstest	175,64 €	215.861,56 €	231.669,16 €

Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 1.229 bis 1.319 Patienten (siehe Tabelle 3-8).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	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 €
Vemurafenib (ZELBORAF [®])	Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600 Mutation.	94.814,56 €	116.527.094,20 € – 125.060.404,60 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 1.229 bis 1.319 Patienten. Die geschlechterspezifische Aufteilung erfolgt 1:1. Somit befindet sich die Bandbreite für die weiblichen Patienten bei 614,5 bis 659,5 Patienten und für die männlichen Patienten bei 614,5 bis 659,5 Patienten (12).			

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

Die Jahrestherapiekosten für die Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])-Behandlung bei Patienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt wurden und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, summieren sich pro erwachsene Patientin auf insgesamt circa 109.249,48 € bzw. pro erwachsenen Patienten auf insgesamt circa 145.263,64 €.

Für die Therapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ergeben sich, unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation, GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 67.133.805,46 € (109.249,48 € x 614,5 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 72.050.032,06 € (109.249,48 € x 659,5 maximale Patientenzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 89.264.506,78 € (145.263,64 € x 614,5 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 95.801.370,58 € (145.263,64 € x 659,5 maximale Patientenzahl) (12).

Vemurafenib (ZELBORAF[®])

Die Jahrestherapiekosten der Vemurafenib (ZELBORAF[®])-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem fortgeschrittenem malignen Melanom, die zuvor keine Therapie erhalten haben, summieren sich pro Jahr insgesamt auf circa 94.814,56 € pro Patient.

Der Anteil der Kosten für Vemurafenib (ZELBORAF[®]) beträgt 94.638,92 € mit geschätzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 175,64 € für den Behandlungszeitraum. Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Vemurafenib (ZELBORAF[®]) GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 116.527.094,20 € (93.284,01 € x 1229 minimale Patientenzahl) bis maximal 125.060.404,60 € (93.284,01 € x 1319 maximale Patientenzahl) pro Patient (12).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das unter Kodierung C des vorliegenden Dokuments betrachtete Teilanwendungsgebiet umfasst „nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“.

Patienten, für welche die Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist und die deshalb einer systemischen Therapie bedürfen.

Die systemische Therapie umfasst in Deutschland die Behandlung mit einer Chemotherapie, Ipilimumab und die Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib oder Vemurafenib) (13).

In klinischen Studien haben sich Ipilimumab und die BRAF-Inhibitoren der Chemotherapie als überlegen erwiesen und dadurch wurden die Chemotherapien in spätere Therapielinien gedrängt (14-16). Diese Unterschiede in der Wirksamkeit spiegeln sich entsprechend in der deutschen S3-Leitlinie zum malignen Melanom wieder, die sowohl für die Behandlung mit Ipilimumab, als auch mit einem BRAF-Inhibitor, d. h. Vemurafenib oder Dabrafenib für BRAF-mutierte Patienten, jeweils den Empfehlungsgrad A erhalten haben. Dies entspricht einer „Soll“-Empfehlung.

Die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms zeichnet sich für BRAF-V600-Mutation-positive Melanome durch eine mutationsspezifische Therapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib aus. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. Für Vemurafenib ist ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin belegt. Für Dabrafenib konnte im Vergleich zu Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (17).

In Abschnitt 3.2.3 wurden Berechnungen zu Inzidenz und Prävalenz für das betrachtete Teilanwendungsgebiet angestellt. Die darin aufgeführten Szenarien schätzen die Anzahl der neu erkrankten, erwachsenen Patienten an der (GKV)-Zielpopulation. Den Aufstellungen zufolge kommen 1.229 – 1.319 Patienten für eine Behandlung in Frage (Tabelle 3-5 in Abschnitt 3.2.3).

Voraussichtlicher Versorgungsanteil von Pembrolizumab im genannten Anwendungsgebiet

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Frage kommen, bleibt zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen (unerwünschte Ereignisse) oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden könnten.

Kontraindikationen

Pembrolizumab ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, die diesen Einschränkungen unterworfen sind, sind nicht verfügbar. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die zu erwartende Rate an Therapieabbrüchen orientiert sich an den Ergebnissen zu der klinischen Studie Keynote-006 (18). Der relative Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, betrug nur 6,9 %.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Pembrolizumab nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Basierend auf dem Therapiestandard im Teilanwendungsgebiet entsprechend der Leitlinien (13) wird ein Behandlungsanteil von 40 % für eine Therapie mit einem Anti-PD-1 Antikörpern angenommen. Es wird erwartet, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung von Pembrolizumab ein weiterer Anti-PD-1 Antikörper im Anwendungsgebiet verfügbar sein wird (Nivolumab: Commission Decision wurde am 19.06.2015 erteilt (19)). Nivolumab und Pembrolizumab gehören der gleichen Wirkstoffklasse an, daher stehen die Präparate als

alternative Therapieoptionen zur Verfügung. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass eine Obergrenze von bis zu 520 – 528 GKV-Patienten ($1.299 \cdot 0,4 / 1.319 \cdot 0,4$) in dem betrachteten Teilanwendungsgebiet für eine Therapie mit Anti-PD-1 Antikörpern zur Verfügung stehen.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom findet vor allem in spezialisierten Hauttumorzentren statt. Es wird daher davon ausgegangen, dass Pembrolizumab im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§ 116 SGB V und § 129a SGB V) verabreicht wird. Auf eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung wird hier daher verzichtet.

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

Aufgrund der gerade erfolgten Zulassung eines weiteren Anti-PD-1 Antikörpers, ist die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab schwer vorherzusagen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

In den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 wurden die folgenden Quellen berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer, Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigenden Medikamente Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1) und Vemurafenib (ZELBORAF®) (2) wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2015) (8) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für Innere Medizin entnommen (12). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angabe zum durchschnittlichen Körpergewicht wurde aus dem Statistischen Bundesamt zitiert (5).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Stand: Juli 2015.
2. ROCHE. Fachinformation ZELBORAF® (Vemurafenib). Stand: April 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 14.07.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Stand: 06.03. 2014. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
 5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> Zugriff am: 14.07.2015.
 6. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 15.01. 2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
 7. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. Elektronische Veröffentlichung vor dem Druck 24.06.2015; DOI:10.1016/s1470-2045(15)00083-2. T. 2015.
 8. LAUER-FISCHER. Lauertaxe für ZELBORAF® (Vemurafenib), Stand: 01.07. 2015. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>. Zugriff am: 01.07.2015.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Stand: 06.09. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
 10. Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. 2015. URL: https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/. Zugriff am: 14.07.2015.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tegafur / Gimeracil / Oteracil. Stand: 20.12. 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1620/2012-12-20_Tegafur-Gimeracil-Oteracil_BAnz.pdf. Zugriff am: 14.07.2015
 12. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Der GEKID Atlas, Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dezember 2013) 2014. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2014.pdf. Zugriff am: 14.07.2015.
 13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie: Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, Version 1.1, Langversion. Stand: Februar

2013. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html>. Zugriff am: 14.07.2015.
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.
 15. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9839):358-65.
 16. Richman J, Martin-Liberal J, Diem S, Larkin J. BRAF and MEK inhibition for the treatment of advanced BRAF mutant melanoma. *Expert Opinion Pharmacother.* 2015:1285-97.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-077 Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms. Stand: 03.12.2014.
 18. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
 19. European Commission: Community register of medicinal products for human use. Authorisation Opdivo (nivolumab). 2015. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm>. Zugriff am: 14.07.2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

Nicht zutreffend.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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 (1).

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

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

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

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden (1).

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne

eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Melanom des Auges

Bei Patienten mit Melanom des Auges stehen limitierte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab (dem Wirkstoff von KEYTRUDA®) liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (1).

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden 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).

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

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:

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

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

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

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

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) beschrieben:
 - Immunvermittelte Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose und Hyperthyreose)
 - Immunvermittelte Uveitis
 - Immunvermittelte Kolitis

- Immunvermittelte Pankreatitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelter Typ-I-Diabetes
- Immunvermittelte Myositis
- Immunvermittelte Nephritis
- Immunvermittelte schwere Hautreaktionen
- Infusionsbedingte Nebenwirkungen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal. Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-26: 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
Quelle: (2)	

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-27 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

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

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. (1).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 (3).

Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (4)

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 Hypophysen-Unterfunktion 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) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
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	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
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) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
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	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
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 Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
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)	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben.	
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) beschrieben.	Keine
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	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	
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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (4).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-28: 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	Unterbrechung ^a
	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	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 Normwert (ULN) (Grad 2)	Unterbrechung ^a
	Hepatitis mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	dem oberen Normwert (ULN) (Grad ≥ 3)	
	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 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.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA[®] informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] sollte als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf.

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden. In einer Studie mit 550 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde ein Fall von Pneumonitis mit tödlichem Ausgang berichtet.

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Myasthenie-Syndrom, optische Neuritis, Rhabdomyolyse, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym.

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

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Die nachfolgend aufgeführten Patienten waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: Patienten mit HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; einer Pneumonitis oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter

Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als zwölf Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

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

Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Zubereitung und Anwendung***

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2–5,8)-Lösung von KEYTRUDA[®] zu erhalten.

- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu fünf Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA® ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den rekonstituierten Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA® und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucoselösung, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu sechs Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis fünf Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 18 Monate

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend

verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu sechs Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C) (1).

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (2, 4).

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab). Stand: Juli 2015.
2. MSD SHARP & DOHME. Anhang II: KEYTRUDA[®]. 2015.
3. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
4. MSD SHARP & DOHME. Modul 1.8.2 Risk Management System: KEYTRUDA[®], Stand: 9. Juni 2015.