

IQWiG-Berichte – Nr. 339

Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-33
Version: 1.0
Stand: 12.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-33

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Uwe Wollina, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Miriam Luhn
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pembrolizumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung.....	11
2.3 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	28
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse.....	31
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	37
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)	37
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	40
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	41
2.4 Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor.....	42
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	42
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	42
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	43
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	44
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	44
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	45
2.4.2.3 Ergebnisse.....	45
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	52
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	52

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	52
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	55
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	56
2.5	Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.....	57
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	57
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	57
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	57
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	57
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	58
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	59
2.7.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	59
2.7.2	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 3 B, 3 C, Abschnitt 3.1)	60
2.7.3	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A, 4 B, 4 C).....	62
2.7.3.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	62
2.7.3.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	64
2.7.3.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	67
2.7.3.3.1	Informationsbeschaffung.....	67
2.7.3.3.1.1	Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)	67
2.7.3.3.1.2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2).....	69
2.7.3.3.1.3	Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3).....	71
2.7.3.3.2	Studienpool	72
2.7.3.3.2.1	Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)	72
2.7.3.3.2.2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2).....	74
2.7.3.3.2.3	Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3).....	74
2.7.3.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
2.7.3.4.1	Studiendesign und Population.....	75
2.7.3.4.2	Verzerrungspotenzial	78
2.7.3.4.3	Ergebnisse	80
2.7.3.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	82

2.7.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
2.7.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	83
2.7.3.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	83
2.7.3.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	83
2.7.3.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	84
2.7.3.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	85
2.7.3.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	85
2.7.3.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	86
2.7.3.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	86
2.7.3.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	86
3	Kosten der Therapie	89
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	89
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	89
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	89
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	90
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	93
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	93
3.2.1	Behandlungsdauer	94
3.2.2	Verbrauch	94
3.2.3	Kosten.....	94
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	94
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	95
3.2.6	Versorgungsanteile	95
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	95
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	96
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	96

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	96
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	97
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	97
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	97
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	98
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	99
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
6	Literatur	112
Anhang A – Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab		116
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	24
Tabelle 10: Mutationsstatus und Art der Vorbehandlung der vorbehandelten Patienten – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	26
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab.....	27
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	29
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	30
Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	31
Tabelle 16: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab.....	32
Tabelle 17: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	33
Tabelle 18: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab.....	34
Tabelle 19: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	35
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)	38

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)	40
Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	42
Tabelle 23: Mutationsstatus der nicht vorbehandelten Patienten – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	43
Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	45
Tabelle 25: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	46
Tabelle 26: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	47
Tabelle 27: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	48
Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	49
Tabelle 29: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	50
Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor).....	53
Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor)	55
Tabelle 32: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	58
Tabelle 33: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Pembrolizumab.....	59
Tabelle 34: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	97
Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	98
Tabelle 36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	99
Tabelle 37: Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab.....	116

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-Wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MTIC	Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1, PD-L2	Programmed Death Ligand-1, Programmed Death Ligand-2
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate-Threshold-Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist ^b	Dacarbazin oder Ipilimumab
3	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist ^c	Vemurafenib
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. b: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet. c: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

Fragestellung 1 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes) bei vorbehandelten Patienten.

Der pU legt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, die Studie KEYNOTE 002, zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei vorbehandelten Patienten. Aufgrund der Anwendung teilweise nicht zugelassener Chemotherapien im Vergleichsarm ist lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenige, für die vor Randomisierung Dacarbazin als Chemotherapie für den Fall der Zuordnung in den Chemotherapie-Arm festgelegt wurde. Der pU legt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vor. Für die relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten, für die Dacarbazin die patientenindividuell optimale Therapie darstellt, liegen daher keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab vor.

Außerdem ist eine Teilpopulation der RCT KEYNOTE 006 zusätzlich für die vorliegende Fragestellung relevant.

KEYNOTE 006

Studiencharakteristika

Die Studie KEYNOTE 006 ist eine multizentrische randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie der Phase III zur Zulassung von Pembrolizumab. Die Studie hat 3 Behandlungsarme: Pembrolizumab verabreicht in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen sowie Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für 4 Behandlungszyklen als Vergleichsarm.

Die Dosierung von Pembrolizumab ist mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen nicht zulassungskonform. Zugelassen ist eine Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen. In einer eigenen Analyse der Daten der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002 finden sich aber keine relevanten Unterschiede bei Wirksamkeits- und Schadenendpunkten zwischen den beiden Dosierungen. Auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) geht davon aus, dass es weder in der Wirksamkeit noch in der Sicherheit einen Unterschied zwischen 2 mg/kg KG und 10 mg/kg KG alle 3 Wochen gibt. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen übertragbar sind. Daher wird die Studie KEYNOTE 006 trotz der nicht zulassungskonformen Dosierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die nicht zulassungskonforme Dosierung führt aber zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung.

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom eingeschlossen. Die Patienten konnten eine vorherige systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben oder nicht vorbehandelt sein. Dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) wurden 277 Patienten zugeteilt, dem Ipilimumab-Arm wurden 278 Patienten zugeteilt.

Die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 sind die Patienten, die bereits vorbehandelt sind. Bereits mit einer systemischen Therapie gegen das fortgeschrittene Melanom vorbehandelt waren im relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) 91 von 277 Patienten (32,9 %) und im Ipilimumab-Arm 97 von 278 Patienten (34,9 %). Ein Patient im Pembrolizumab-Arm hatte bereits 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Aufgrund der Art der Vorbehandlung der Patienten kann man in der Studie KEYNOTE 006 davon ausgehen, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Ipilimumab eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 006 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität (Symptomatik)

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der Symptomatik für keines der betrachteten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Für den Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität des krankheits-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für keine der betrachteten Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Wie oben beschrieben, führt die im Vergleich zur Zulassung erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 zu einer erhöhten Unsicherheit. Für die Endpunkte zu UE wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die erhöhte Dosierung zuungunsten von Pembrolizumab auf den Behandlungseffekt auswirkt. Die weiteren Aspekte, die bei diesen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen, stellen diese Richtung der Verzerrung nicht grundsätzlich infrage. Daher wird im vorliegenden Fall die Ergebnissicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen bei Effekten zugunsten von Pembrolizumab nicht herabgestuft.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Fragestellung 2 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor. Dem pU folgend wurde der Vergleich Pembrolizumab vs. Ipilimumab zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In die Bewertung wurde ebenfalls die direkt vergleichende Studie KEYNOTE 006 eingeschlossen.

Von den Patienten, die noch keine systemische Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten hatten, hatten 135 Patienten von 185 (73,0 %) im Pembrolizumab-Arm einen Tumor, der keine BRAF-V600 Mutation aufwies (BRAF-V600-wt), im Ipilimumab-Arm hatten 134 Patienten von 181 (74,0 %) einen BRAF-V600-wt Tumor. Diese Patienten stellen die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 dar.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 006 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial wurde zwar als niedrig bewertet. Die erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 führt aber zu einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben. Es lässt sich nicht abschätzen, ob sich die erhöhte Dosierung zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Morbidität (Symptomatik)

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.

Für die übrigen Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö und Verstopfung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Für die übrigen Endpunkte globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

Fragestellung 3 betrifft den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.

In die Bewertung wurde keine Studie eingeschlossen. Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor vor. Damit ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für diese Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau verbleiben 3 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit mit unterschiedlichem Ausmaß in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit geringem Ausmaß vor. Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE liegt jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit beträchtlichem Ausmaß vor. Für die Abwägung von Nutzen und Schaden sind auch die Ergebnisse zu den anderen Endpunktkategorien zu berücksichtigen. Diese stellen den Vorteil von Pembrolizumab, der sich aus den Nebenwirkungen ergibt, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die vorbehandelt sind und für die Ipilimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

Für die Patienten, die vorbehandelt sind, für die aber Ipilimumab nicht die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

In der Gesamtschau verbleiben 2 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit und gleichen Ausmaßes.

In der Kategorie Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Ebenso liegt in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt soziale Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor keine BRAF-V600-Mutation aufweist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

Da keine Daten vorliegen, ergibt sich für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Teilpopulation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist	Zusatznutzen nicht belegt
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	Dacarbazin oder Ipilimumab	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	Vemurafenib	-	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist ^b	Dacarbazin oder Ipilimumab
3	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist ^c	Vemurafenib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.
b: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet.
c: Im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet.
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Nutzenbewertung wurde für die 3 Fragestellungen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Auch der pU legt 3 Fragestellungen vor. Diese sind aber im Vergleich zu den Festlegungen des G-BA teilweise abweichend formuliert und miteinander kombiniert. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU dem G-BA weitgehend.

Aus der Population der vorbehandelten Patienten betrachtet der pU ausschließlich die Patienten, die bereits mit Ipilimumab vorbehandelt sind und für die im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) eine Chemotherapie infrage kommt in einer eigenen Fragestellung. Die Patienten, die zwar vorbehandelt sind, aber noch kein Ipilimumab erhalten haben, betrachtet der pU in Modul 4 B des Dokuments zusammen mit nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor (BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf [Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B]) und gegenüber der Vergleichstherapie Ipilimumab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden alle vorbehandelten Patienten, auch die Patienten, die eine andere Vorbehandlung erhalten haben als Ipilimumab, unter Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten) eingeordnet. Nicht vorbehandelte Patienten mit

einem BRAF-V600-wt Tumor werden in der vorliegenden Nutzenbewertung unter Fragestellung 2 betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 19.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 31.08.2015)

Durch die Überprüfung wurde zunächst keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Da der pU gezeigt hat, dass auch Ergebnisse aus Studien mit der nicht zulassungskonformen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) Pembrolizumab auf die zulassungskonforme Dosis von 2 mg/kg KG Pembrolizumab übertragbar sind, wurde für Fragestellung 1 zusätzlich, die Studie KEYNOTE 006 identifiziert, die der pU in seiner Fragestellung B präsentiert. Ausführlichere Erläuterungen dazu sind unter den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.7.3.4.1 zu finden. Es wurden keine weiteren relevanten Studien mit einer Dosis zwischen 2 und 10 mg/kg KG Pembrolizumab identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 002	ja	ja	nein
KEYNOTE 006	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool weicht von demjenigen des pU ab. Zusätzlich zur vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 002 wurde in der vorliegenden Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten) auch die Studie KEYNOTE 006 in die Bewertung eingeschlossen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 002	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und / oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet ^b	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen (N = 180) Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen (N = 181) ^c Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^d (N = 179) Davon relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 ^e : Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen (n = k. A.) Chemotherapie nach Wahl des Arztes (n = 45)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlungsphase: bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens unter Pembrolizumab	73 Zentren in Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz, USA 11/2012–laufend Datenschnitt: 12.05.2014 ^f	primär: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sekundär: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 006	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind oder mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen (N = 277) Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen (N = 279) ^g Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 3 Wochen (N = 278) Davon relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 ^h : Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen (n = 92) Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 3 Wochen (n = 97) relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 ⁱ : Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen (n = 135) Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 3 Wochen (n = 134)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlungsphase: bis zur Progression, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens	87 Zentren in Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Kanada, Kolumbien, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Spanien, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 08/2013–laufend Datenschnitte: 03.09.2014 ^j 03.03.2015 ^k	primär: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sekundär: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Vorbehandlung mit Ipilimumab war definiert als Gabe von mindestens 2 Dosen Ipilimumab 3 mg/kg KG und eine nachgewiesene Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen.

c: Die Dosierung ist nicht zulassungskonform. Es wurde aber die Übertragbarkeit der Ergebnisse von 10 mg/kg KG auf 2 mg/kg KG gezeigt. Da aber ein Behandlungsarm mit der zugelassenen Dosierung von 2 mg/kg KG vorliegt, ist dieser der primär relevante Behandlungsarm.

d: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Auf Empfehlung der US-Zulassungsbehörde (FDA) wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen.

e: Vorbehandelte Patienten, für die vor Randomisierung eine Behandlung mit Dacarbazin im Falle der Zuordnung in den Vergleichsarm festgelegt wurde.

f: Interimsanalyse II: geplant nach 270 Ereignissen im PFS („Krankheitsprogression“ oder „Tod“)

g: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.

h: vorbehandelte Patienten

i: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

j: Interimsanalyse I: geplant nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten und etwa 260 Ereignissen im PFS.

k: Interimsanalyse II: geplant nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 9 Monaten und etwa 290 Todesfällen. Die Studie wurde vorzeitig zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II beendet, da die Daten eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab vs. Ipilimumab zeigten (a priori definiertes Studienabbruchkriterium).

BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angaben; KG: Körpergewicht; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen	Chemotherapie nach Wahl des Arztes: ▪ Dacarbazin 1000 mg/m² KOF i. v., alle 3 Wochen - oder ▪ Temozolomid 200 mg/m² KOF oral, 1-mal täglich an Tag 1–5, alle 28 Tage - oder ▪ Paclitaxel 175 mg/m² KOF i. v., alle 3 Wochen - oder ▪ Carboplatin + Paclitaxel, jeweils i. v., alle 3 Wochen ▫ Zyklus 1–4: Carboplatin: AUC = 6 mg/ml/min und Paclitaxel: 225 mg/m² KOF ▫ Zyklus 5–10: Carboplatin: AUC = 5 mg/ml/min (verbindliche Dosisreduktion für Patienten, die bisher keine erhalten hatten) und Paclitaxel: 175 mg/m² KOF	Vorbehandlung^a: ▪ Ipilimumab 3 mg/kg KG, mindestens 2 Dosen ▪ BRAF-/MEK-Inhibitoren bei BRAF-V600-mut Patienten ▪ Weitere Vortherapien sind möglich Begleitbehandlung: ▪ Medikationen im Ermessen des Arztes, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubt während Screening und Behandlung: ▪ Antineoplastische systemische Chemotherapie ▪ Biologika ▪ Immuntherapien einschließlich Kortikosteroide ▪ Lebendimpfstoffe Wash-out für Therapiewechsler: 28-Tage Auswaschphase zwischen der letzten Chemotherapie-Dosis und der ersten Pembrolizumab-Dosis
KEYNOTE 006	Pembrolizumab: 10 mg/kg KG alle 3 Wochen über 30 min i. v.	Ipilimumab: 3 mg/kg KG alle 3 Wochen über 90 min i. v. bis zu 4 Dosen ^b	Vorbehandlung^a: (nur Fragestellung 1) ▪ systemische Therapie außer Ipilimumab oder andere anti-CTLA-4-Wirkstoffe, anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoffe ▪ BRAF Inhibitoren Nicht erlaubt während Screening und Behandlung: ▪ antineoplastische systemische Chemotherapie ▪ Biologika ▪ Immuntherapie einschließlich Kortikosteroide ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe

a: vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung
b: gemäß Zulassung

AUC: area under the curve; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTLA: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PD-L2: Programmed Death Ligand-2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. patientenindividuelle Therapie

Studie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 002	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zum Tod
Symptomatik	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
Nebenwirkungen	UE: 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie SUE: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
KEYNOTE 006	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zum Tod oder Studienabschluss durch den Sponsor
Symptomatik	Erhoben mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D zur Behandlungswoche 0, 3, 6, 12, 24 und 36. Bei Therapieabbruch bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Für Patienten im Ipilimumab-Arm, die alle 4 Dosen erhalten hatten, sollte Morbidität mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D weiter erhoben werden zur Studienwoche 12, 24 und 36 bzw. der Visite zum Studienende (nach Krankheitsprogression oder Auftreten unzumutbarer Toxizität).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Erhoben mittels des EORTC QLQ-C30 zur Behandlungswoche 0, 3, 6, 12, 24 und 36. Bei Therapieabbruch bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Für Patienten im Ipilimumab-Arm, die alle 4 Dosen erhalten hatten, sollte gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 weiter erhoben werden zur Studienwoche 12, 24 und 36 bzw. der Visite zum Studienende (nach Krankheitsprogression oder Auftreten unzumutbarer Toxizität).
Nebenwirkungen	UE: 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Für Patienten im Ipilimumab-Arm, die alle 4 Dosen erhalten hatten, sollten UE weiterhin alle 3 Wochen bis zum Auftreten einer Progression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben werden. SUE: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Studie KEYNOTE 002

Die Studie KEYNOTE 002 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte und hinsichtlich der Wirkstoffe offene Studie der Phase II zur Zulassung von Pembrolizumab. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg KG und in einer Dosierung von 10 mg/kg KG sowie eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Behandlungsarm Pembrolizumab 2 mg/kg KG und die patientenindividuelle Chemotherapie. Zwar wurde die

Übertragbarkeit der Ergebnisse der nicht zulassungskonformen Dosierung von 10 mg/kg KG auf die zugelassene Dosierung von 2 mg/kg KG gezeigt. Da aber ein Behandlungsarm mit der zugelassenen Dosierung von 2 mg/kg KG vorliegt, ist dieser Arm der primär relevante Behandlungsarm. Patienten und Prüfarzte waren hinsichtlich der Dosierung von Pembrolizumab (2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG) verblindet.

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom eingeschlossen, die refraktär gegenüber einer Behandlung mit Ipilimumab waren. Die Patienten sollten mindestens 2 Dosen Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben und die Erkrankung sollte innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Dosis weiter fortgeschritten sein. Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufwies, mussten eine vorherige Behandlung mit Vemurafenib, Dabrafenib oder einem zugelassenen BRAF- und / oder MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)-Inhibitor erhalten haben. Darüber hinaus konnten die Patienten weitere systemische Therapien für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Es wurden 540 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme randomisiert – stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel und BRAF-Mutationsstatus – 180 in den relevanten Pembrolizumab-Arm (Dosis 2 mg/kg KG) und 179 in den Chemotherapie-Arm.

Die primären Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

In der Studie waren 2 Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, nachdem 120 Patienten 3 Monate lang beobachtet worden waren (ca. 10 Monate nach Studienbeginn). Ziel der ersten Interimsanalyse war es, einen der beiden Pembrolizumab-Arme zu beenden, sollte er deutlich weniger effektiv sein. Es lagen keine Angaben dazu vor, wann die erste Interimsanalyse durchgeführt wurde. Die zweite Interimsanalyse war nach mindestens 270 Fällen von Krankheitsprogression geplant. Ziel der zweiten Interimsanalyse war die Überlegenheit vom Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm zu zeigen. Der Datenschnitt für die zweite Interimsanalyse wurde am 12.05.2014 durchgeführt. Die finale Analyse ist geplant, nachdem 370 Patienten verstorben sind.

Patienten im Chemotherapie-Arm war es unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien gestattet, nach 12 Wochen bei Progression der Erkrankung in einen der beiden Pembrolizumab-Arme zu wechseln. Nach einer Auswaschphase von 28 Tagen wurden geeignete Patienten randomisiert und verblindet einem der beiden Pembrolizumab-Arme zugeteilt. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse waren 86 von 179 Patienten (48,0 %) aus dem Chemotherapie-Arm zu einer Behandlung mit Pembrolizumab gewechselt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA sieht als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie vor. In der Studie KEYNOTE 002 konnten die Prüfarzte nur unter mehreren Optionen einer Chemotherapie als Vergleichstherapie wählen. Andere Wirkstoffklassen standen nicht zur Verfügung. Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten mindestens mit Ipilimumab, Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor zusätzlich mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor, kann man aber davon ausgehen, dass für die Patienten zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich eine Chemotherapie die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2).

Die Art der Chemotherapie wurde für alle 540 eingeschlossenen Patienten vor der Randomisierung vom jeweiligen Prüfarzt für den Fall der Zuordnung in den Chemotherapie-Arm festgelegt. Optionen der Chemotherapie waren dabei Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel, Carboplatin und die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin. Carboplatin als Monotherapie wurde auf Empfehlung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) im Rahmen einer Protokolländerung am 22.04.2013 als Option verworfen.

Relevante Teilpopulation der Studie

Von den Optionen der Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 002 ist allein Dacarbazin in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Die relevante Teilpopulation der Studie umfasst daher Patienten, für die vor Randomisierung, im Falle der Zuordnung in den Chemotherapie-Arm, eine Behandlung mit Dacarbazin vorgesehen worden war. Im Chemotherapie-Arm waren dies lediglich 45 von 179 Patienten (25,1 %). Der Anteil der Patienten im relevanten Pembrolizumab-Arm, für die Dacarbazin vorgesehen war, ist unbekannt.

Der pU legt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vor. Im Rahmen der Subgruppenanalysen sind zwar Daten zum Merkmal Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie vorhanden. Dabei wird aber nur zwischen Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid (MTIC) (Dacarbazin, Temozolomid) und Paclitaxel-basierten Chemotherapien differenziert.

Es liegen somit für vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie die patientenindividuell optimale Therapie darstellt, keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab vor.

Studie KEYNOTE 006

Die Studie KEYNOTE 006 ist eine multizentrische randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie der Phase III zur Zulassung von Pembrolizumab. Die Studie hat 3 Behandlungsarme: Pembrolizumab verabreicht in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bzw. alle 2

Wochen, sowie Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 3 Wochen für 4 Behandlungszyklen als Vergleichsarm. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Behandlungsarm Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen und der Behandlungsarm Ipilimumab.

Die Dosierung von Pembrolizumab ist mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen nicht zulassungskonform. Zugelassen ist eine Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen [3]. Nach den Dokumenten zur Zulassung [4] geht aber die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) davon aus, dass es weder in der Wirksamkeit noch in der Sicherheit einen Unterschied zwischen 2 mg/kg KG und 10 mg/kg KG alle 3 Wochen gibt. In einer eigenen Analyse der Daten der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002 finden sich keine relevanten Unterschiede bei Wirksamkeits- und Schadenendpunkten zwischen den beiden Dosierungen (siehe Tabelle 37 in Anhang A). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen übertragbar sind. Daher wird die Studie KEYNOTE 006 trotz der nicht zulassungskonformen Dosierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die nicht zulassungskonforme Dosierung führt aber zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Ausführlichere Erläuterungen dazu sind unter Abschnitt 2.7.3.4.1 zu finden.

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom eingeschlossen. Die Patienten konnten eine vorherige systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten haben oder nicht vorbehandelt sein. Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufwies, konnten als Vorbehandlung eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor gehabt haben. Patienten, die bisher keine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor gehabt hatten, konnten im Ermessen des Prüfarztes eingeschlossen werden, sofern zusätzliche Kriterien (keine Erhöhung des LDH-Spiegels, keine klinisch signifikanten tumorbezogenen Symptome, keine schnell fortschreitende Erkrankung) erfüllt waren. Dies betraf aber nur einen kleinen Teil der Patienten. Ausgeschlossen waren Patienten, die eine vorherige Behandlung mit Ipilimumab oder einem anderen Wirkstoff gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (Anti-CTLA-4), einem Wirkstoff gegen das Programmed Cell Death-1 Protein (Anti-PD-1), oder gegen die Liganden des PD-1 oder PD-2 (Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2) gehabt hatten.

Die Patienten wurden stratifiziert nach Therapielinie, ECOG Performance Status und PD-L1 Expression den 3 Studienarmen zugeteilt. Dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) wurden 277 Patienten zugeteilt, dem Ipilimumab-Arm wurden 278 Patienten zugeteilt.

Die primären Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Das

Gesamtüberleben wurde nach Beenden der Studienmedikation alle 3 Monate erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen Therapie erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen Therapie erhoben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

In der Studie waren 2 Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, nachdem alle Patienten 6 Monate lang beobachtet worden waren und etwa 260 Fälle einer Progression aufgetreten waren. Ziel der ersten Interimsanalyse war es, einen klinischen Vorteil im PFS zu demonstrieren. Der Datenschnitt für die erste Interimsanalyse wurde am 03.09.2014 durchgeführt. Die zweite Interimsanalyse war nach 9 Monaten Mindest-Beobachtungsdauer und nachdem etwa 290 Patienten verstorben sind geplant. Sofern die Zahl von 290 verstorbenen Patienten nicht erreicht würde, sollte die zweite Interimsanalyse nach 12 Monaten Mindest-Beobachtungsdauer erfolgen. Ziel der zweiten Interimsanalyse war es den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Der Datenschnitt für die zweite Interimsanalyse wurde am 03.03.2015 durchgeführt, nachdem die eine Mindest-Beobachtungszeit von 12 Monaten erreicht war und 289 Patienten verstorben waren. Auf Empfehlung eines externen Data Monitoring Komitees wurde die Studie zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse vorzeitig beendet, da die Daten zum Gesamtüberleben eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab zeigten. Dieses Abbruchkriterium war a priori festgelegt worden. Die Patienten des Ipilimumab-Arms konnten danach zu einer Behandlung mit Pembrolizumab wechseln. Obwohl die Studie beendet worden war, sollten die Patienten weiterhin hinsichtlich Gesamtüberleben und Nebenwirkungen bis zur geplanten finalen Analyse beobachtet werden. Die finale Analyse soll wie geplant durchgeführt werden nachdem 435 Patienten verstorben sind oder alle Patienten mindestens 21 Monate beobachtet worden sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA sieht als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1) eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie vor. In der Studie KEYNOTE 006 bestand keine Wahl hinsichtlich der Vergleichstherapie. Aber aufgrund der Art der Vorbehandlung der Patienten kann man davon ausgehen, dass für die vorbehandelten Patienten (die alle noch kein Ipilimumab erhalten hatten) zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Ipilimumab eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.7.3.4.1 zu finden.

Relevante Teilpopulation

Die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 sind die Patienten, die bereits vorbehandelt sind. Bereits mit einer systemischen Therapie gegen das

fortgeschrittene Melanom vorbehandelt waren im relevanten Pembrolizumab-Arm (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) 91 von 277 Patienten (32,9 %) und im Ipilimumab-Arm 97 von 278 Patienten (34,9 %). Ein Patient im Pembrolizumab-Arm hatte bereits 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Gesamtpopulation der Patienten in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 006. Für die relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten liegen keine Daten zu diesen Charakteristika vor. Tabelle 10 zeigt den Mutationsstatus und die Art der Vorbehandlung der Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab N = 277	Ipilimumab N = 278
KEYNOTE 006		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (14)	60 (14)
Geschlecht [w / m], %	37 / 63	42 / 58
Hautfarbe, n (%)		
weiß	271 (97,8)	272 (97,8)
nicht weiß	5 (1,8)	6 (2,2)
fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
Zeit seit Diagnose, MW (SD)	k. A.	k. A.
Tumorstadium, n (%)		
III	1 (0,4)	2 (0,7)
IIIA	0 (0,0)	1 (0,4)
IIIB	2 (0,7)	1 (0,4)
IIIC	6 (2,2)	9 (3,2)
IV	268 (96,8)	265 (95,3)
Metastasierung, n (%)		
M0	8 (2,9) ^a	13 (4,7) ^a
M1	4 (1,4)	5 (1,8)
M1A	34 (12,3)	30 (10,8)
M1B	41 (14,8)	52 (18,7)
M1C	190 (68,6) ^a	178 (64,0) ^a
BRAF-V600 Mutationsstatus, n (%)		
mutiert	97 (35,0)	107 (38,5)
Wildtyp	178 (64,3)	170 (61,2)
nicht bestimmt	2 (0,7)	1 (0,4)
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
normal	175 (63,2)	178 (64,0)
erhöht (≥ 110 % ULN)	98 (35,4)	91 (32,7)
fehlend	4 (1,4)	9 (3,2)
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	27 (9,7)	28 (10,1)
nein	247 (89,2)	249 (89,6)
fehlend	3, (1,1)	1 (0,4)
PD-L1 Expression, n (%)		
positiv (APS ≥ 2)	221 (79,8)	225 (80,9)
negativ (APS 0 oder 1)	54 (19,5)	47 (16,9)
fehlend	2 (0,7)	6 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab N = 277	Ipilimumab N = 278
ECOG Performance Status, n (%)		
0	189 (68,2)	188 (67,6)
1	88 (31,8)	90 (32,4)
Vorbehandlung mit systemischen Therapien ^b		
ja	92 (33,2) ^c	97 (34,9)
nein	185 (66,8)	181 (65,1)
Studienabbrecher ^d , n (%)	101 (36,5)	146 (52,5)
Therapieabbrecher ^e , n (%)	177 (63,9)	109 (39,2)
a: Daten aus dem Studienbericht vom 14. August 2015. Jeweils 1 Patient wurde im Vergleich zum Studienbericht vom 18. Mai 2015 anders klassifiziert. b: Systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. c: Eigene Berechnung. Ein Patient erhielt Pembrolizumab als Drittlinientherapie. d: Die Mehrzahl der Patienten wurde als Studienabbrecher klassifiziert, weil sie verstarben (76,2 % im Pembrolizumab-Arm und 66,4 % im Ipilimumab-Arm). e: Aufgrund des fixen Therapieregimes von Ipilimumab (maximal 4 Dosen) sind die Raten der Therapieabbrecher zwischen den Behandlungsarmen nicht vergleichbar. APS: Allred Proportion Score; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal; vs.: versus; w: weiblich;		

Tabelle 10: Mutationsstatus und Art der Vorbehandlung der vorbehandelten Patienten – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab N = 92 ^a	Ipilimumab N = 97 ^a
KEYNOTE 006		
BRAF-V600 Mutation ^b , n (%)	49 ^a (53,3 ^c)	60 (61,9 ^c)
Art der Vorbehandlung, n ^d (%) ^e		
BRAF/MEK Inhibitor	44 (89,8)	52 (86,7)
Chemotherapie	4 (8,2)	4 (6,7)
Immuntherapie	1 (2,0)	3 (5,0)
BRAF-V600 Wildtyp ^f , n (%)	43 (46,7 ^c)	36 (37,1 ^c)
Art der Vorbehandlung, n ^d (%) ^g		
BRAF/MEK-Inhibitor	1 (2,3)	3 (8,3)
Chemotherapie	37 (86,0)	25 (69,4)
Immuntherapie	6 (14,0)	9 (25,0)
a: ergibt sich aus den Angaben zu Patienten in zweiter und dritter Therapielinie b: vorbehandelte Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufweist. c: eigene Berechnung d: Die Patientenzahlen summieren sich nicht zur Gesamtzahl der Patienten auf. Diskrepanzen sind aus dem Studienbericht nicht zu klären. e: eigene Berechnung; Prozentzahlen bezogen auf die Anzahl der vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 Mutation. f: vorbehandelte Patienten, deren Tumor keine BRAF-V600 Mutation aufweist. g: eigene Berechnung; Prozentzahlen bezogen auf die Anzahl der vorbehandelten Patienten ohne BRAF-V600 Mutation. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Charakteristika der Patienten der Studie KEYNOTE 006 waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mittlere Alter lag bei 61 bzw. 60 Jahren. Es wurden mehr Männer (etwa 60 %) als Frauen (etwa 40 %) eingeschlossen, die Hautfarbe der Patienten war überwiegend weiß (97,8 %). Die Patienten befanden sich mehrheitlich im Tumorstadium IV (ca. 97 % bzw. 95 %), das Ausmaß der Metastasierung war überwiegend M1C (69 % bzw. 64 %). Über ein Drittel der Patienten hatte einen Tumor, der eine BRAF-V600 Mutation aufwies. Die prognostischen Faktoren waren überwiegend günstig für die Patienten. Fast zwei Drittel der Patienten hatte normale LDH-Spiegel, Hirnmetastasen hatten nur etwa 10 % der Patienten. Etwa 80 % der Patienten hatte eine erhöhte Expression des PD-L1.

Von den eingeschlossenen Patienten war ein Drittel vorbehandelt (33,2 % im Pembrolizumab-Arm und 34,9 % im Ipilimumab-Arm). Diese stellen die relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 dar. Bei diesen Patienten war bei 53,3 % im Pembrolizumab-Arm und bei 61,9 % im Ipilimumab-Arm eine BRAF-V600 Mutation zu finden. Diese Patienten hatten überwiegend eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten (89,8 %

der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 86,7 % der Patienten im Ipilimumab-Arm). Die übrigen Patienten hatten eine Chemotherapie oder eine Immuntherapie erhalten.

Von den vorbehandelten Patienten ohne BRAF-V600 Mutation (46,7 % im Pembrolizumab-Arm und 37,1 % im Ipilimumab-Arm) hatte in beiden relevanten Behandlungsarmen die Mehrzahl zuvor eine Chemotherapie erhalten (86,0 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 69,4 % der Patienten im Ipilimumab-Arm). Eine Immuntherapie hatten im Pembrolizumab-Arm 14,0 % der Patienten erhalten und 25,0 % im Ipilimumab-Arm. Obwohl die Patienten keine BRAF-V600 Mutation aufwiesen, hatte 1 Patient (2,3 %) im Pembrolizumab-Arm und 3 Patienten (8,3 %) im Ipilimumab-Arm eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten.

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten der Studie KEYNOTE 006.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Pembrolizumab	Ipilimumab
Dauer Studienphase	N = 277	N = 256
Endpunktkategorie		
Studie KEYNOTE 006		
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min, Max]	168 [1, 519]	63 [1, 92]
Mittelwert (SD)	218,7 (165,6)	50,1 (21,4)
Beobachtungsdauer Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; w: weiblich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 unterschied sich zwischen den beiden relevanten Behandlungsarmen. Im Pembrolizumab-Arm wurden die Patienten mit 168 Tagen im Median wesentlich länger behandelt als im Ipilimumab-Arm mit 63 Tagen im Median. Ursache dafür war das fixe Behandlungsschema von Ipilimumab. Ipilimumab wird gemäß der Zulassung nur 4-mal alle 3 Wochen verabreicht [5]. Es ist daher nur eine Behandlungszeit von maximal 10 Wochen (1 Dosis alle 3 Wochen, insgesamt maximal 4 Dosen) möglich. Angaben zur Beobachtungsdauer lagen nicht vor.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE006	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 006 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 [QLQ-C30])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.3.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
KEYNOTE 006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b: erfasst über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Studie KEYNOTE 006 waren für alle relevanten Endpunkte Daten in den vorliegenden Unterlagen verfügbar. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.3.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
KEYNOTE006	N	N	H ^c	H ^d	H ^c	H ^e	H ^e	H ^e

a: erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 b: erfasst über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
 c: wegen potenziell informativer Zensierung, fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und einem relevant hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten bzw. weil dieser zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist
 d: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und einem relevant hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten bzw. weil dieser zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist
 e: wegen potenziell informativer Zensierung
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der fehlenden Verblindung und eines relevant hohen Anteils an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind hoch verzerrt. Bei den Endpunkten zu Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt eine potenziell informative Zensierung hinzu. Diese Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht ebenfalls der Einschätzung des pU. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE der CTCAE-Grade ≥ 3) lag ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, begründet durch eine potenziell informative Zensierung. Der pU hingegen schätzt das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig ein. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.2.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 bis Tabelle 19 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab und patientenindividuelle Therapie (Ipilimumab) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom zusammen. Die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation wurde den Subgruppenanalysen des Merkmals „G-BA relevantes Merkmal hinsichtlich der Vorbehandlung und BRAF-V600 Status“ entnommen. Die Auswertungen zu den Endpunkten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen basieren auf dem Datenschnitt der 2. Interimsanalyse nach 12 Monaten Mindestbeobachtungsdauer, für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es dazu im Dossier keine Angaben. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Mortalität					
Gesamtüberleben	91	n. b. [12,7; n. b.] k. A.	97	14,0 [10,9; n. b.] k. A.	0,69 [0,44; 1,09]; 0,112
a:HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Morbidität (Symptomatik)					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{b, c}					
Dyspnoe	85	87,0 [85,0; n. b.] k. A.	81	n. e. [68,0; n. b.] k. A.	0,90 [0,55; 1,46]; 0,660
Fatigue	85	43,0 [29,0; 85,0] k. A.	81	44,0 [42,0; 85,0] k. A.	1,05 [0,72; 1,55]; 0,787
Schlaflosigkeit	85	88,0 [81,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [44,0; 87,0] k. A.	0,82 [0,52; 1,30]; 0,396
Schmerzen	85	85,0 [47,0; 88,0] k. A.	81	85,0 [44,0; n. b.] k. A.	1,00 [0,64; 1,55]; 0,984
Appetitverlust	85	88,0 [85,0; n. b.] k. A.	81	87,0 [85,0; n. b.] k. A.	1,02 [0,62; 1,68]; 0,946
Diarrhö	85	n. b. [85,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [68,0; n. b.] k. A.	0,69 [0,42; 1,13]; 0,141
Übelkeit und Erbrechen	85	n. b. [85,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [44,0; n. b.] k. A.	0,74 [0,45; 1,19]; 0,211
Verstopfung	85	88,0 [84,0; n. b.] k. A.	81	86,0 [84,0; n. b.] k. A.	1,06 [0,66; 1,69]; 0,816
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: Dargestellt ist die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MNAR: missing not at random; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 17: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Ipilimumab			Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 006							
Morbidität (Gesundheitszustand)							
EQ-5D VAS ^{b, c}	80	66,1 (23,2)	-2,6 (26,2)	71	64,8 (24,4)	-3,6 (24,5)	1,65 [-6,01; 9,31]; 0,673
a: MD, KI und p-Wert resultieren aus einem Constrained-Longitudinal-Data-Analysis-Modell adjustiert bezüglich ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; positive Effekte im Gruppenvergleich (Pembrolizumab - Ipilimumab) bedeuten einen Vorteil für Pembrolizumab. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MNAR: missing not at random; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 18: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{b, c}					
globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	85	86,0 [84,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [44,0; 90,0]	0,87 [0,55; 1,37]; 0,553
emotionale Funktion	85	88,0 [86,0; n. b.] k. A.	81	86,0 [82,0; n. b.] k. A.	0,80 [0,49; 1,31]; 0,375
kognitive Funktion	85	88,0 [84,0; n. b.] k. A.	81	84,0 [43,0; 86,0] k. A.	0,73 [0,47; 1,13]; 0,158
körperliche Funktion	85	88,0 [50,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [43,0; 103,0] k. A.	0,92 [0,59; 1,14]; 0,719
Rollenfunktion	85	86,0 [84,0; n. b.] k. A.	81	85,0 [44,0; 103,0] k. A.	0,85 [0,55; 1,33]; 0,475
soziale Funktion	85	86,0 [84,0; 88,0] k. A.	81	87,0 [50,0; n. b.] k. A.	1,15 [0,72; 1,84]; 0,570
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: Dargestellt ist die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MNAR: missing not at random; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 19: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
KEYNOTE006					
Nebenwirkungen					
UE	91	0,4 [0,2; 0,6] k. A.	88	0,3 [0,1; 0,5] k. A.	–
SUE	91	16,7 [10,9; n. b.] k. A.	88	n. b. k. A.	0,54 [0,30; 0,98]; 0,043
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	91	16,7 [13,6; n. b.] k. A.	88	n. b. k. A.	0,46 [0,24; 0,87]; 0,017
Abbruch wegen UE	91	n. b. k. A.	88	n. b. k. A.	0,28 [0,09; 0,88]; 0,029
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus					

Die nicht zulassungskonforme Dosierung von Pembrolizumab (10 mg/kg KG) in der Studie KEYNOTE 006 führt zu einer Unsicherheit in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens ungeachtet der Vorbehandlung der Patienten vor. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung präsentiert der pU in Modul 4 B zwar die Ergebnisse in Form von Subgruppenanalysen, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. Daher entfällt im Folgenden eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung von derjenigen des pU abweicht.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***Symptomatik***

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der Symptomatik für keines der betrachteten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Es zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für keine der betrachteten Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die im Vergleich zur Zulassung erhöhte Dosierung von Pembrolizumab führt in der Studie KEYNOTE 006 zu einer erhöhten Unsicherheit. Für die Endpunkte zu UE wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die erhöhte Dosierung zuungunsten von Pembrolizumab auf den Behandlungseffekt auswirkt. Die weiteren Aspekte, die bei diesen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen, stellen diese Richtung der Verzerrung nicht grundsätzlich infrage. Daher wird im vorliegenden Fall die Ergebnissicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen bei Effekten zugunsten von Pembrolizumab nicht herabgestuft.

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für die Endpunkte zu Nebenwirkungen – SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE – Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Abbrüchen wegen UE handelt, hängt von der Schwere der UE ab, die zum Abbruch geführt haben. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch keine Angaben vor, wie hoch der Anteil von SUE an den Abbrüchen war. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen lag der Anteil der SUE an den Abbrüchen wegen UE bei 75 % für den Pembrolizumab-Arm und bei 76 % für den Ipilimumab-Arm. Da der Anteil der SUE an den Abbrüchen wegen UE in der Gesamtpopulation der Studie sehr hoch ist, ist davon auszugehen, dass dieser Anteil in der relevanten Teilpopulation auch über 50 % liegt. Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UE werden im vorliegenden Fall daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Ipilimumab Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 14,0 Monate HR: 0,69 [0,44; 1,09] p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte		
Dyspnoe	Median: 87,0 vs. n. b. Tage HR: 0,90 [0,55; 1,46] p = 0,660	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 43,0 vs. 44,0 Tage HR: 1,05 [0,72; 1,55] p = 0,787	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 88,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,82 [0,52; 1,30] p = 0,396	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 85,0 vs. 85,0 Tage HR: 1,00 [0,64; 1,55] p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 88,0 vs. 87,0 Tage HR: 1,02 [0,62; 1,68] p = 0,946	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. 85,0 Tage HR: 0,69 [0,42; 1,13] p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. 85,0 Tage HR: 0,74 [0,45; 1,19] p = 0,211	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: 88,0 vs. 86,0 Tage HR: 1,06 [0,66; 1,69] p = 0,816	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Änderung: -2,6 vs. -3,6 MD: 1,65 [-6,01; 9,31] p = 0,673	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (vorbehandelte Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Ipilimumab Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	Median: 86,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,87 [0,55; 1,37] p = 0,553	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 88,0 vs. 86,0 Tage HR: 0,80 [0,49; 1,31] p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 88,0 vs. 84,0 Tage HR: 0,73 [0,47; 1,13] p = 0,158	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 88,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,92 [0,59; 1,14] p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 86,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,85 [0,55; 1,33] p = 0,475	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 86,0 vs. 87,0 Tage HR: 1,15 [0,75; 1,84] p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 16,7 vs. n. b. Monate HR: 0,54 [0,30; 0,98] p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß gering
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 16,7 vs. n. b. Monate HR: 0,46 [0,24; 0,87] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Abbruch wegen UE	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,28 [0,09; 0,88] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (vorbehandelte Patienten) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die mehr als geringfügig sind.
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUE)	-
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;	

In der Gesamtschau verbleiben 3 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit mit unterschiedlichem Ausmaß in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit geringem Ausmaß vor. Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE liegt jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab mit beträchtlichem Ausmaß vor. Für die Abwägung von Nutzen und Schaden sind auch die Ergebnisse zu den anderen Endpunktkategorien zu berücksichtigen. Diese stellen den Vorteil von Pembrolizumab, der sich aus den Nebenwirkungen ergibt, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die vorbehandelt sind und für die Ipilimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

Für die Patienten, die vorbehandelt sind, für die aber Ipilimumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf der Studie KEYNOTE 002 für eine andere Teilpopulation der vorbehandelten Patienten – Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet – einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

KEYNOTE 002

Merck Sharp & Dohme. Randomized, phase II study of MK-3475 versus chemotherapy in patients with advanced melanoma [online]. In: EU-Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17.

Merck Sharp & Dohme. Randomized, phase II study of MK-3475 versus chemotherapy in patients with advanced melanoma: study P002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapy in participants with advanced melanoma (P08719/KEYNOTE-002): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.08.2015 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287>.

KEYNOTE 006

Merck Sharp & Dohme. A multicenter, randomized, controlled, three-arm, phase III study to evaluate the safety and efficacy of two dosing schedules of MK-3475 compared to ipilimumab in patients with advanced melanoma: study P006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Merck Sharp & Dohme. A multi-center, randomized, controlled, three-arm, phase III study to evaluate the safety and efficacy of two dosing schedules of MK-3475 compared to ipilimumab in patients with advanced melanoma [online]. In: EU-Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10.

Merck Sharp & Dohme. Study to evaluate the safety and efficacy of two different dosing schedules of pembrolizumab (MK-3475) compared to ipilimumab in participants with advanced melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2015 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319>.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26): 2521-2532.

2.4 Fragestellung 2: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 19.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 31.08.2015)

Die Suche umfasste sowohl Studien, in denen Pembrolizumab in der zulassungskonformen Dosis von 2 mg/kg KG eingesetzt wurde als auch Studien mit Dosierungen von 10 mg/kg KG Pembrolizumab.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 006	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie KEYNOTE 006 wurde eingeschlossen, obwohl Pembrolizumab in einer nicht zulassungskonformen Dosierung von 10 mg/kg KG angewendet wurde. Es wird in der vorliegenden Situation davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 10 mg/kg KG alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen übertragbar sind. Ausführlichere Erläuterungen dazu sind unter Abschnitt 2.7.3.4.1 zu finden.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Die Charakteristika der Studie KEYNOTE 006 sind in Abschnitt 2.3.1.2 zu Fragestellung 1 beschrieben (Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8).

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Die Charakteristika der Gesamtpopulation der Patienten in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 006 sind in Tabelle 9 in Abschnitt 2.3.1.2 zu Fragestellung 1 beschrieben. Zu diesen Charakteristika liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor vor.

Von den insgesamt 555 in die relevanten Behandlungsarme der Studie KEYNOTE 006 eingeschlossenen Patienten hatten 366 Patienten (65,9 %) noch keine systemische Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. Im relevanten Pembrolizumab-Arm waren dies 185 Patienten von 277 (66,8 %), im Ipilimumab-Arm waren 181 Patienten von 278 (65,1 %) nicht vorbehandelt (siehe Tabelle 9). Von diesen nicht vorbehandelten Patienten hatten 135 Patienten von 185 (73,0 %) im Pembrolizumab-Arm einen Tumor, der keine BRAF-V600 Mutation aufwies (BRAF-V600-wt), im Ipilimumab-Arm hatten 134 Patienten von 181 (74,0 %) einen BRAF-V600-wt Tumor (siehe Tabelle 23). Diese Patienten stellen die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung 2 dar.

Tabelle 23: Mutationsstatus der nicht vorbehandelten Patienten – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab N = 185	Ipilimumab N = 181
KEYNOTE 006		
BRAF-V600 Mutationsstatus, n (%)		
mutiert	48 (25,9 ^a)	47 (26,0 ^a)
Wildtyp	135 (73,0 ^a)	134 (74,0 ^a)
a: eigene Berechnung BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus;		

Behandlungsdauer

Tabelle 11 in Abschnitt 2.3.1.2 zu Fragestellung 1 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten der Studie KEYNOTE 006. Die Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 unterschied sich zwischen den beiden relevanten Behandlungsarmen. Im Pembrolizumab-Arm wurden die Patienten mit 168 Tagen im Median wesentlich länger behandelt als im Ipilimumab-Arm mit 63 Tagen im Median. Ursache dafür war das fixe Behandlungsschema von Ipilimumab. Ipilimumab wird gemäß der

Zulassung nur 4-mal alle 3 Wochen verabreicht [5]. Es ist daher nur eine Behandlungszeit von maximal 10 Wochen (1 Dosis alle 3 Wochen, insgesamt maximal 4 Dosen) möglich. Angaben zur Beobachtungsdauer lagen nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist Abschnitt 2.3.1.2 zu Fragestellung 1 zu entnehmen (Tabelle 12). Es wurde für die eingeschlossene Studie KEYNOTE 006 als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 zu Fragestellung 1 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.3.4.3).

Tabelle 24 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
KEYNOTE 006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b: erfasst über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Studie KEYNOTE 006 waren für alle relevanten Endpunkte Daten in den vorliegenden Unterlagen verfügbar. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.3.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Eine Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene findet sich in Abschnitt 2.3.2.2 zu Fragestellung 1. Dabei wird abgesehen vom Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Endpunkt als hoch eingeschätzt, der Endpunkt Gesamtüberleben wird als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 25 bis Tabelle 29 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab und Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom ohne BRAF-V600 Mutation zusammen. Wie in Fragestellung 1 wurden die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation den Subgruppenanalysen entnommen. Die Auswertungen zu den Endpunkten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen basieren auf dem Datenschnitt der 2. Interimsanalyse nach 12 Monaten Mindestbeobachtungsdauer, für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es dazu im Dossier keine Angaben. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 25: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	Endpunkt	N Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Mortalität					
	Gesamtüberleben	135 n. b. k. A.	134 15,4 [9,8; n. b.] k. A.		0,65 [0,44; 0,96]; 0,032
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 26: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor:

Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Morbidität (Symptomatik)					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{b, c}					
Dyspnoe	129	86,0 [84,0; n. b.] k. A.	112	84,0 [45,0; 86,0] k. A.	0,76 [0,53; 1,09]; 0,133
Fatigue	129	43,0 [42,0; 84,0] k. A.	112	24,0 [22,0; 42,0] k. A.	0,66 [0,49; 0,91]; 0,010
Schlaflosigkeit	129	87,0 [85,0; n. b.] k. A.	112	85,0 [43,0; n. b.] k. A.	0,77 [0,54; 1,11]; 0,164
Schmerzen	129	83,0 [42,0; 86,0] k. A.	112	83,0 [43,0; 85,0] k. A.	0,95 [0,68; k. A. ^d]; 0,746
Appetitverlust	129	86,0 [84,0; 95,0] k. A.	112	85,0 [69,0; 107,0] k. A.	0,82 [0,57; 1,19]; 0,292
Diarrhö	129	86,0 [85,0; n. b.] k. A.	112	84,0 [83,0; 87,0] k. A.	0,71 [0,49; 1,03]; 0,072
Übelkeit und Erbrechen	129	87,0 [85,0; 95,0] k. A.	112	69,0 [42,0; 93,0] k. A.	0,67 [0,46; 0,97]; 0,034
Verstopfung	129	87,0 [85,0; 107,0] k. A.	112	86,0 [84,0; n. b.] k. A.	0,84 [0,57; 1,23]; 0,367
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: Dargestellt ist die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell d: Im Modul 4 B ist die obere Grenze des KI als 0,32 angegeben. Da sie damit niedriger ist als die untere Grenze, wird davon ausgegangen, dass es sich um einen Übertragungsfehler handelt, der aber nicht überprüft werden kann. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MNAR: missing not at random; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 27: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Ipilimumab			Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 006							
Morbidität (Gesundheitszustand)							
EQ-5D VAS ^{b, c}	124	71,1 (21,3)	-7,3 (25,4)	109	72,8 (22,0)	-9,5 (28,0)	1,18 [-5,34; 7,70]; 0,722
a: MD, KI und p-Wert resultieren aus einem Constrained-Longitudinal-Data-Analysis-Modell adjustiert bezüglich ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; positive Effekte im Gruppenvergleich (Pembrolizumab - Ipilimumab) bedeuten einen Vorteil für Pembrolizumab. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MNAR: missing not at random; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{b, c}					
globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	129	84,0 [43,0; 86,0] k. A.	112	83,0 [43,0; 84,0] k. A.	0,94 [0,67; 1,32]; 0,718
emotionale Funktion	129	87,0 [85,0; n. b.] k. A.	112	85,0 [60,0; n. b.] k. A.	0,76 [0,51; 1,12]; 0,166
kognitive Funktion	129	85,0 [64,0; 86,0] k. A.	112	84,0 [49,0; 85,0] k. A.	0,98 [0,69; 1,38]; 0,902
körperliche Funktion	129	86,0 [84,0; 95,0] k. A.	112	83,0 [43,0; 85,0] k. A.	0,79 [0,56; 1,12]; 0,179
Rollenfunktion	129	84,0 [42,0; 86,0] k. A.	112	46,0 [40,0; 84,0] k. A.	0,83 [0,60; 1,15]; 0,258
soziale Funktion	129	85,0 [64,0; n. b.] k. A.	112	44,0 [42,0; 83,0] k. A.	0,68 [0,48; 0,95]; 0,023
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). b: Dargestellt ist die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. c: Ersetzung fehlender Werte unter der Annahme MNAR mittels Pattern-Mixture-Modell BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MNAR: missing not at random; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 29: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 006					
Nebenwirkungen					
UE	135	0,3 [0,2; 0,5] k. A.	122	0,4 [0,3; 0,6] k. A.	–
SUE	135	n. b. k. A.	122	n. b. k. A.	0,70 [0,44; 1,13]; 0,145
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	135	n. b. k. A.	122	n. b. k. A.	0,72 [0,43; 1,23]; 0,228
Abbruch wegen UE	135	n. b. k. A.	122	n. b. k. A.	0,63 [0,29; 1,37]; 0,240
a: HR, KI und p-Wert resultieren aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), PD-L1 Expression (positiv vs. negativ) und Vorbehandlung mit systematischer Therapie (ja vs. nein). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus					

Die nicht zulassungskonforme Dosierung von Pembrolizumab (10 mg/kg KG) in der Studie KEYNOTE 006 führt zu einer Unsicherheit in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens ungeachtet der Vorbehandlung der Patienten vor. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung präsentiert der pU in Modul 4 B zwar die Ergebnisse in Form von Subgruppenanalysen, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. Daher entfällt im Folgenden eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung von derjenigen des pU abweicht.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial wurde zwar als niedrig bewertet. Die erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 führt aber zu einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben. Es lässt sich nicht abschätzen, ob sich die erhöhte Dosierung zugunsten oder zuungunsten von

Pembrolizumab auswirkt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Morbidität

Symptomatik

Aspekte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.

Für die übrigen Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö und Verstopfung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Für die übrigen Endpunkte globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei den Endpunkten Gesamtmortalität (Mortalität) und soziale Funktion (gesundheitsbezogene Lebensqualität). Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 30).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms (hier Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen) ab. Um die Schwere dieser Ereignisse einschätzen zu können, wurden die in der Studie KEYNOTE 006 erfassten UE Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen nach CTCAE-Schweregraden herangezogen. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch keine Angaben zu UE nach CTCAE-Graden vor. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen waren die UE Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen zumeist nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2). Der Anteil der nicht schweren Fatigue (preferred term [PT]) (CTCAE-Grade 1 und 2) lag bei 97 % für den Pembrolizumab-Arm und bei 89 % für den Ipilimumab-Arm, der Anteil der nicht schweren Übelkeit (PT) lag bei 99 % für den Pembrolizumab-Arm und bei 93 % für den Ipilimumab-Arm, der Anteil des nicht schweren Erbrechens (PT) lag bei 96 % für den Pembrolizumab-Arm und bei 94 % für den Ipilimumab-Arm. Somit liegt der Anteil der nicht schweren UE bei 89 % und höher. Die Ergebnisse der Symptome Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Ipilimumab Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. b. vs. 15,4 Monate HR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte		
Dyspnoe	Median: 86,0 vs. 84,0 Tage HR: 0,76 [0,53; 1,09] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 43,0 vs. 24,0 Tage HR: 0,66 [0,49; 0,91] p = 0,010	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Schlaflosigkeit	Median: 87,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,77 [0,54; 1,11] p = 0,164	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 83,0 vs. 83,0 Tage HR: 0,95 [0,68; k. A. ^d] p = 0,746	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 86,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,82 [0,57; 1,19] p = 0,292	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 86,0 vs. 84,0 Tage HR: 0,71 [0,49; 1,03] p = 0,072	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 87,0 vs. 69,0 Tage HR: 0,67 [0,46; 0,97] p = 0,034	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Verstopfung	Median: 87,0 vs. 86,0 Tage HR: 0,84 [0,57; 1,23] p = 0,367	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Ipilimumab Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Änderung: -7,3 vs. -9,5 MD: 1,18 [-5,34; 7,70] p = 0,722	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 84,0 vs. 83,0 Tage HR: 0,94 [0,67; 1,32] p = 0,718	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 87,0 vs. 85,0 Tage HR: 0,76 [0,51; 1,12] p = 0,166	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 85,0 vs. 84,0 Tage HR: 0,98 [0,69; 1,38] p = 0,902	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 86,0 vs. 83,0 Tage HR: 0,79 [0,56; 1,12] p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 84,0 vs. 46,0 Tage HR: 0,83 [0,60; 1,15] p = 0,258	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 85,0 vs. 44,0 Tage HR: 0,68 [0,48; 0,95] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUE	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,70 [0,44; 1,13] p = 0,145	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,72 [0,43; 1,23] p = 0,228	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,63 [0,29; 1,37] p = 0,240	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die mehr als geringfügig sind.
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 c: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.
 d: Im Modul 4 B ist die obere Grenze des KI als 0,32 angegeben. Da sie damit niedriger ist als die untere Grenze, wird davon ausgegangen, dass es sich um einen Übertragungsfehler handelt, der aber nicht überprüft werden kann.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 31 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Mortalität: Gesamtüberleben)	-
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Lebensqualität: soziale Funktion)	

In der Gesamtschau verbleiben 2 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit und gleichen Ausmaßes.

In der Kategorie Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Ebenso liegt in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt soziale Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor keine BRAF-V600-Mutation aufweist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor keine BRAF-V600-

Mutation aufweist, oder die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

KEYNOTE 006

Merck Sharp & Dohme. A multicenter, randomized, controlled, three-arm, phase III study to evaluate the safety and efficacy of two dosing schedules of MK-3475 compared to ipilimumab in patients with advanced melanoma: study P006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Merck Sharp & Dohme. A multi-center, randomized, controlled, three-arm, phase III study to evaluate the safety and efficacy of two dosing schedules of MK-3475 compared to ipilimumab in patients with advanced melanoma [online]. In: EU-Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.09.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10.

Merck Sharp & Dohme. Study to evaluate the safety and efficacy of two different dosing schedules of pembrolizumab (MK-3475) compared to ipilimumab in participants with advanced melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2015 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319>.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26): 2521-2532.

2.5 Fragestellung 3: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 19.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 31.08.2015)

Für Fragestellung 3 identifiziert der pU weder direkt vergleichende Studien noch Studien für einen indirekten Vergleich. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurden ebenfalls keine relevanten direkt vergleichenden Studien identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor vor. Damit ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für diese Patienten nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Da keine Daten vorliegen, ergibt sich für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Auch der pU leitet für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen ab.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 32 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 32: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Teilpopulation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist	Zusatznutzen nicht belegt
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	Dacarbazin oder Ipilimumab	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	Vemurafenib	-	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 C jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Der pU bearbeitet in den Modulen 4 A bis 4 C 3 Fragestellungen, siehe Tabelle 33. Dabei unterteilt er die Population der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom in Abhängigkeit von Mutationsstatus und Vorbehandlung abweichend zu den Fragestellungen des G-BA.

Tabelle 33: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Pembrolizumab

Fragestellung der Dossierbewertung	Fragestellung des pU
Fragestellung 1 Population: vorbehandelte Patienten zweckmäßige Vergleichstherapie ^a : Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.	Modul A Population: Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Chemotherapie
Fragestellung 2 Population: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor zweckmäßige Vergleichstherapie ^a : Dacarbazin oder Ipilimumab	Modul B Population: Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind: - vorbehandelte Patienten - nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor Vergleichstherapie: Ipilimumab ^b
Fragestellung 3 Population: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor zweckmäßige Vergleichstherapie ^a : Vemurafenib	Modul C Population: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor Vergleichstherapie: Vemurafenib
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Vergleichstherapie gemäß der Fragestellung des pU. Für Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, kommt nach Angaben des pU außerdem auch Vemurafenib als Vergleichstherapie infrage. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Damit deckt die Fragestellung A des pU nur Teile von Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ab. In seiner Fragestellung B betrachtet der pU sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten. Fragestellung C stimmt mit Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung überein.

Aus der Population der vorbehandelten Patienten betrachtet der pU in Fragestellung A nur diejenigen Patienten, die bereits mit Ipilimumab vorbehandelt sind und für die im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) eine Chemotherapie infrage kommt. Die Patienten, die zwar vorbehandelt sind, aber noch kein Ipilimumab erhalten haben, betrachtet der pU in Fragestellung B zusammen mit nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Für beide Teilpopulationen ist die Vergleichstherapie des pU Ipilimumab.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung alle vorbehandelten Patienten der Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten) zugeordnet. Sofern in der jeweiligen Studiensituation in der Kontrollgruppe bestimmte Therapien (beispielsweise Ipilimumab) zum Einsatz kamen, wird jeweils geprüft, ob es sich in der Situation, abhängig von der Vorbehandlung der Patienten, um eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes) handelt. Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung umfasst hingegen ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor.

Die nachfolgende Kommentierung ist anhand der Fragestellungen 1 bis 3 der vorliegenden Bewertung gegliedert. Damit bezieht sich Fragestellung 1 auf Angaben des pU in Modul A und Teilen von Modul B, Fragestellung 2 auf Angaben des pU in Teilen von Modul B und Fragestellung 3 auf Modul C des pU.

2.7.2 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 3 B, 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in den Modulen 3 A, 3 B und 3 C (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind (Modul A des Dossiers)

In Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1, gibt der pU zunächst an, die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu betrachten und gibt weiterhin an, dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie). Dies ist zunächst nachvollziehbar. Er schränkt die zweckmäßige Vergleichstherapie aber im nächsten Schritt auf die Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ein. Diese Einschränkung bezieht der pU auf die von ihm in Modul A betrachtete Population von Patienten, die bereits mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Er erläutert, welche Therapieoptionen für Patienten infrage kommen, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind:

- Für Patienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor vorbehandelt sind und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, kommt nur noch eine Chemotherapie infrage.
- Für Patienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, kommt nur noch eine weitere Chemotherapie infrage.
- Für Patienten, deren Tumor keine BRAF-V600 Mutation aufweist, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, kommt nur noch eine Chemotherapie infrage.
- Für Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufweist, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, kommt eine Behandlung mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder eine weitere Chemotherapie infrage.

Im Weiteren beschreibt der pU ausschließlich Chemotherapeutika als Umsetzung der Vorgaben des G-BA. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zumindest für einen Teil der Patienten (Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufweist, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet), kommt neben einer weiteren Chemotherapie auch eine Behandlung mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor infrage.

Als mögliche Chemotherapeutika gibt der pU zudem neben Dacarbazin auch Wirkstoffe an, die in Deutschland nicht zur Therapie des malignen Melanoms zugelassen sind. Dieser Wahl wird nicht gefolgt, da die Zulassung im Anwendungsgebiet eine Voraussetzung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind (Modul B des Dossiers)

Der pU betrachtet in seinem Dossier unter Fragestellung B eine weitere Teilpopulation der vorbehandelten Patienten: Patienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind. In Modul 3 B, Abschnitt 3.1.1 gibt der pU an, dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten zu folgen. Er erläutert im Folgenden, welche Therapieoptionen für Patienten infrage kommen, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind:

- Für Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufweist und die bereits mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor vorbehandelt sind, kommt Ipilimumab infrage.
- Für Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600 Mutation aufweist und die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, kommt Ipilimumab oder Vemurafenib infrage.
- Für Patienten, deren Tumor keine BRAF-V600 Mutation aufweist und die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, kommt Ipilimumab infrage.

Diese Erläuterungen sind nachvollziehbar. Der pU betrachtet aber hier nur eine Teilpopulation von Fragestellung 1, nämlich vorbehandelte Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind und für die als zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie Ipilimumab bzw. Vemurafenib infrage kommt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird in Fragestellung 1 die Gesamtheit der vorbehandelten Patienten betrachtet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vorthherapie. Dabei können die vom pU benannten Vergleichstherapien in der konkreten Studiensituation und in Abhängigkeit von der Vorbehandlung der Patienten die patientenindividuelle Vergleichstherapie darstellen.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Der pU gibt in Modul 3 B, Abschnitt 3.1 an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin oder Ipilimumab für die von ihm betrachtete Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor zu folgen. Eine Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie trifft der pU an dieser Stelle nicht. In Modul 4 B Abschnitt 4.2.1 gibt der pU bei der Formulierung seiner Fragestellung an, dass seine Vergleichsintervention Ipilimumab sei und wählt damit faktisch Ipilimumab aus den Alternativen des G-BA aus. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3)

Der pU gibt in Modul 3 C, Abschnitt 3.1 an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor zu folgen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.3 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A, 4 B, 4 C)

2.7.3.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Die Fragestellung A des pU ist es, den Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, zu bestimmen. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheits-symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfolgen.

Unter seiner Fragestellung B betrachtet der pU eine weitere Teilpopulation der vorbehandelten Patienten. Die Fragestellung B des pU ist es, den Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zu ermitteln. Die Bewertung soll anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfolgen.

Den Fragestellungen des pU wird gefolgt.

Über die Einschlusskriterien zur Studienselektion schränkt der pU seine Fragestellungen aber weiter ein. Diesen Einschlusskriterien wird nur teilweise gefolgt. Kritikpunkte werden im Folgenden näher erläutert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU unter Fragestellung A eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie an. Damit schränkt er seine Population ein auf Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und für die gemäß dem pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie angezeigt ist. Als Wirkstoffe gibt der pU Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und die Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel an. Von diesen Wirkstoffen ist lediglich Dacarbazin im Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen. Damit entspricht nur Dacarbazin den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.2).

Unter Fragestellung B gibt der pU Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Damit schränkt er die Population der vorbehandelten Patienten in dieser Fragestellung auf diejenigen ein, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind und für die gemäß dem pU als zweckmäßige Vergleichstherapie Ipilimumab im Sinne einer patientenindividuellen Therapie angezeigt ist.

Diesen Einschränkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien und damit der Patientenpopulationen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Gesamtheit der vorbehandelten Patienten betrachtet. Im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, der eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes vorsieht, ist eine bestimmte Vorbehandlung der Patienten notwendig, damit Chemotherapie bzw. Ipilimumab infrage kommen. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss daher für die einzelne Studie geprüft werden, ob der eingesetzte Komparator in der vorliegenden Situation einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Zudem betrachtet der pU in Fragestellung B sowohl vorbehandelte Patienten als auch nicht vorbehandelte Patienten gemeinsam als Gruppe der nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten. Dies entspricht nicht der Fragestellung der vorliegenden Bewertung. Die Ergebnisse einer gemeinsamen Betrachtung können weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 herangezogen werden. Für die Bewertung sind nur getrennte Auswertungen nach vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten verwertbar.

Die Einschränkung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleiben für den Studienpool von Fragestellung 1 aber insofern ohne Konsequenz, als keine relevanten Studien aus der Bewertung ausgeschlossen wurden.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Die Fragestellung B des pU ist es, den Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, zu ermitteln. Die Bewertung soll anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien wird nur teilweise gefolgt. Kritikpunkte werden im Folgenden näher erläutert.

Patientenpopulation

Der pU betrachtet in seiner Fragestellung B Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Diese Population umfasst 2 für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulationen: vorbehandelte Patienten und nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor.

Dem Vorgehen des pU, vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten gemeinsam zu betrachten wird nicht gefolgt. Die relevante Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung 2 umfasst nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten wird unter Fragestellung 1 betrachtet. Wie unter Fragestellung 1 in diesem Abschnitt dargestellt sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur getrennte Auswertungen nach vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten verwertbar (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.1).

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3)

Die Fragestellung C des pU ist es, den Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Tumor eine BRAF-V600-Mutation aufweist, zu ermitteln. Die Bewertung soll anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfolgen.

Dieser Fragestellung des pU wird gefolgt.

2.7.3.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte

4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Für Fragestellung 3 (Modul 4 C) entfällt die Kommentierung, da keine relevante Studie zur Bewertung identifiziert wurde.

Da sich die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) und nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2) ausschließlich auf Daten aus Modul 4 B des pU stützt, bezieht sich die nachfolgende Kommentierung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse auf Modul 4 B des pU. Die in Modul 4 A vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant und werden nicht kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die für die Nutzenbewertung relevanten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) darzustellen. Dieser Methodik wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation anhand demographischer und krankheitsspezifischer Faktoren zu beschreiben. Als Patientencharakteristika nennt der pU Alter, Geschlecht, Hautfarbe, ECOG Performance Status, Ausmaß der Metastasierung, BRAF-Mutationsstatus, Höhe der Konzentration der Serum-LDH, Vorbehandlung mit systemischen Therapien, Vorliegen von Hirnmetastasen, PD-L1 Expression, Art der systemischen Vortherapien und Tumorstadium.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation und wurden im Bewertungsbericht nur um die Zeit seit Diagnose der Erkrankung ergänzt, für die aber keine Angaben vorlagen.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.3.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Darüber hinaus finden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.2.3) Angaben zur Auswertung der einzelnen Endpunkte. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Für die verschiedenen Patientengruppen unterschied sich die Evidenzlage. Nur für vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist, und für nicht vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation legt der pU eine relevante, direkt vergleichende RCT (KEYNOTE 006) vor. Die in den folgenden Abschnitten beschriebene Methodik bezieht sich nur auf die Auswertung dieser RCT. Angaben zu vorgelegten weiteren Untersuchungen finden sich im Absatz 2.7.3.7.

Die Studie KEYNOTE 006 schloss Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom ein, wobei nur die Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist, und der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor für die vorliegende Bewertung relevant sind. Nachfolgend werden Angaben zu diesen beiden relevanten Teilpopulationen der RCT kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen beziehen sich nicht auf die relevanten Teilpopulationen, sondern auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 und sind daher für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich nicht auf die relevanten Teilpopulationen sondern die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 und sind daher

für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Die im Dossier präsentierten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.3.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.3.1 Informationsbeschaffung

2.7.3.3.1.1 Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Angaben aus Modul 4 A

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine

ausreichende Sensitivität aufweist [7]. Durch die Einschränkung wird daher beispielsweise die vom pU berücksichtigte Studie KEYNOTE 001 (NCT01295827) nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

Studienselektion

Der pU beschränkt die Auswahl der Studien in seiner Fragestellung A im Dossier auf Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Die Vergleichsintervention beschränkt er auf eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da hiermit nur ein Teil der für Fragestellung 1 relevanten Studien identifiziert werden kann. In der vorliegenden Fragestellung 1 werden alle bereits vorbehandelten Patienten betrachtet, ungeachtet der Art der Vorbehandlung. Daher kann auch die Vergleichstherapie nicht auf eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie beschränkt werden. Die Studienselektion des pU ist aufgrund dieser Beschränkungen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Darüber hinaus war die Studienselektion des pU aufgrund der Beschränkung der Fragestellung auf mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten und eine patientenindividuell bestimmten Chemotherapie als Vergleichsintervention nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen (siehe Abschnitt 2.7.3.3.2).

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden auch bei Betrachtung der Einschlusskriterien für die vollständige Fragestellung 1 keine zusätzlich relevanten Studien zu Pembrolizumab identifiziert.

Der pU legt zudem dar, dass für die vorliegende Bewertung auch Studien relevant sind, in denen Pembrolizumab abweichend zur Zulassung mit einer Dosis von 10 mg/kg KG eingesetzt wurde. Er identifiziert hierzu in Modul B die Studie KEYNOTE 006, in der sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren (siehe Informationsbeschaffung zu Fragestellung 2). Die Vollständigkeitsprüfung in Studienregistern wurde daher auf andere Dosierungen von Pembrolizumab ausgeweitet. Dabei wurde außer der Studie KEYNOTE 006 keine zusätzliche relevante Studie für Fragestellung 1 identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel zudem Recherchen nach Studien mit Pembrolizumab in der zulassungskonformen Dosierung, unabhängig von einem Kontrollarm,

durchgeführt, um für das Gesamtüberleben Studienarme mit Pembrolizumab einer modellierten Überlebenszeitkurve gegenüber zu stellen.

Die weiteren Untersuchungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant und die Informationsbeschaffung wird deshalb nicht weiter kommentiert.

Angaben aus Modul 4 B

Die Angaben zur Informationsbeschaffung zu den vorbehandelten Patienten aus Modul 4 B sind im folgenden Abschnitt 2.7.3.3.1.2 kommentiert.

2.7.3.3.1.2 Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [7]. Durch die Einschränkung wird daher beispielsweise die vom pU berücksichtigte Studie KEYNOTE 001 (NCT01295827) nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

Studienselektion

Der pU selektiert die Studien in seiner Fragestellung B im Dossier nach Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Damit umfasst die Patientenpopulation sowohl vorbehandelte (Fragestellung 1) als auch nicht vorbehandelte Patienten, ungeachtet des BRAF-V600 Mutationsstatus. Dieser Auswahl wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten in separaten Fragestellungen betrachtet.

Die Intervention schränkt der pU korrekt gemäß der Fachinformation ein auf Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg KG. Die von ihm eingeschlossene Studie KEYNOTE 006 identifiziert der pU daher nicht über die Recherche, da in dieser Studie Pembrolizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG eingesetzt wurde. Er schließt die Studie im Nachgang dennoch in den Studienpool ein. Dem Vorgehen wird gefolgt, da die Ergebnisse von 10 mg/kg KG auf 2 mg/kg KG als übertragbar angesehen werden. Weitere Erläuterungen zur Übertragbarkeit sind in Abschnitt 2.7.3.4.1 zu finden.

Hinsichtlich der Vergleichsintervention selektiert der pU Studien, in denen Ipilimumab eingesetzt wurde. Diesem Vorgehen wird für die vorliegende Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor) gefolgt.

Für die vom pU unter seiner Fragestellung B ebenfalls betrachtete Population der vorbehandelten Patienten (ohne Ipilimumab vorbehandelt) wird dieser Einschränkung der Vergleichstherapie nicht gefolgt. Für vorbehandelte Patienten ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dabei kann die patientenindividuelle Therapie durchaus Ipilimumab sein, wenn die Patienten bisher kein Ipilimumab erhalten haben. Davon kann aber nicht generell ausgegangen werden.

Die Studienselektion des pU in den Modulen A und B ist auch gemeinsam nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools für Fragestellung 1 sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Darüber hinaus entsprach die Studienselektion des pU zwar den Einschlusskriterien des Dossiers und ist geeignet, um Studien für Fragestellung 2 zu selektieren. Wie dargestellt erfasst die Selektion in den Modulen A und B jedoch nur einen Teil der relevanten Studien für Fragestellung 1. Die eingeschlossene Studie KEYNOTE 006 identifiziert der pU nicht über die Recherche, da er die Dosierung auf 2 mg/kg KG beschränkt. Er schließt die Studie im Nachgang dennoch in den Studienpool ein, ohne die Rechenschritte darzulegen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Für Fragestellung 2 wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

Indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.3.5) und wird hier nicht weiter kommentiert.

2.7.3.3.1.3 Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [7]. Durch die Einschränkung wird daher beispielsweise die vom pU berücksichtigte Studie KEYNOTE 001 (NCT01295827) nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in

Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Für Fragestellung 3 wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.7.3.3.2 Studienpool

2.7.3.3.2.1 Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.3) und Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert in Modul 4 A eine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei dieser Teilpopulation der vorbehandelten Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind, legt der pU die Studie KEYNOTE 002 vor, in der eine patientenindividuelle Chemotherapie als Vergleichstherapie zum Einsatz kommt. Diese Studie ist selektiv für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuellen Chemotherapie geeignet. Für die im Kontrollarm eingesetzten Chemotherapien konnte aus verschiedenen Wirkstoffen / Wirkstoffkombinationen ausgewählt werden, von denen jedoch nur Dacarbazin in Deutschland für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen ist. Demnach wäre die Teilpopulation der Patienten relevant, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Vergleichstherapie im Falle der Zuordnung in den Chemotherapie-Arm festgelegt worden war (zur genaueren Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 2.3.1.2). Der pU legt aber lediglich Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie vor. Die vorliegenden Daten der Studie KEYNOTE 002 sind daher für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar.

Zusätzlich ist aber für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten eine weitere Studie, KEYNOTE 006, relevant. Diese Studie legt der pU in seinem Modul 4 B für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, vor. Aus der Studie KEYNOTE 006 ist aber die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, relevant für die vorliegende Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten). Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab im Sinne einer patientenindividuellen Therapie geeignet. Allerdings identifiziert der pU diese Studie nicht über seine Recherche. Einschlusskriterium der Prüfintervention ist dabei eine Dosierung von

Pembrolizumab gemäß Zulassung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen. In der Studie KEYNOTE 006 wurde Pembrolizumab jedoch in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 2 bzw. 3 Wochen eingesetzt. Trotz der nicht zulassungskonformen Dosierung wird die Studie KEYNOTE 006 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Eine ausführliche Begründung dazu findet sich in Abschnitt 2.7.3.4.1.

Indirekter Vergleich

In Modul 4 B legt der pU zusätzlich zur direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 006 einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab in der zulassungskonformen Dosierung 2 mg/kg KG gegenüber Ipilimumab vor. Brückenkomparator ist die nicht zulassungskonforme Dosierung von 10 mg/kg KG. Auf der Seite von Pembrolizumab (2 mg/kg KG) schließt er dabei die Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D – nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die aber noch kein Ipilimumab erhalten hatten) ein. Auf der Seite von Ipilimumab schließt er die Studie KEYNOTE 006 ein. In beiden Studien waren auch vorbehandelte Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt waren, eingeschlossen. Da für den indirekten Vergleich keine Daten für die Teilpopulation dieser vorbehandelten Patienten vorliegen, ist dieser für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar und wird nicht weiter kommentiert. Die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 wird zudem bereits im direkten Vergleich herangezogen. Direkt vergleichende Studien haben gegenüber einem indirekten Vergleich eine größere Ergebnissicherheit.

Weitere Untersuchungen

In Modul 4 A legt der pU weitere Untersuchungen vor, da das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben in der direkt vergleichenden Studien KEYNOTE 002 durch den Therapiewechsel potenziell hoch verzerrt ist. Dazu zieht der pU zu einen Daten zum Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2 - vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschritt) zum Vergleich mit einer prognostizierten Überlebenskurve heran. Diese Daten legt der pU vor, da in der Studie KEYNOTE 001 kein Therapiewechsel vorlag. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.7.3.7 zu finden.

Zum anderen legt der pU eine Reihe Studien zur Validierung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als Surrogat für das Gesamtüberleben vor. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.7.3.9.4 zu finden.

Da die vorgelegten weiteren Untersuchungen sich jeweils auf die Verzerrung des Gesamtüberlebens durch Therapiewechsel in der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 002 beziehen, für die keine verwertbaren Daten vorliegen, werden die weiteren Untersuchungen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter kommentiert.

2.7.3.3.2.2 Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU schließt 1 direkt vergleichende Studie (KEYNOTE 006) für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, ein. Aus dieser Studie ist eine Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung relevant: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Die Studie, in der Ipilimumab als Vergleichstherapie zum Einsatz kommt, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei der relevanten Teilpopulation gegenüber Ipilimumab geeignet. Diese Studie identifiziert der pU nicht über seine Recherche. Einschlusskriterium der Prüfintervention ist dabei eine Dosierung von Pembrolizumab gemäß Zulassung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen [3]. In der Studie KEYNOTE 006 wurde Pembrolizumab jedoch in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 2 bzw. 3 Wochen eingesetzt. Trotz der nicht zulassungskonformen Dosierung wird die Studie KEYNOTE 006 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Eine ausführliche Begründung dazu findet sich unter Abschnitt 2.7.3.4.1.

Indirekter Vergleich

In Modul 4 B legt der pU zusätzlich zur direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 006 einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab in der zulassungskonformen Dosierung 2 mg/kg KG gegenüber Ipilimumab vor. Brückenkomparator ist die nicht zulassungskonforme Dosierung von 10 mg/kg KG. Auf der Seite von Pembrolizumab (2 mg/kg KG) schließt er dabei die Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D) ein. Auf der Seite von Ipilimumab schließt er die Studie KEYNOTE 006 ein. In beiden Studien waren auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Da für den indirekten Vergleich keine Daten für die Teilpopulation dieser nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vorliegen, ist dieser für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar und wird nicht weiter kommentiert (siehe Studienpool zu Fragestellung 1).

2.7.3.3.2.3 Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine für die Bewertung relevanten Studien.

2.7.3.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) und nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2) liegen jeweils geeignete Daten zu Teilpopulationen aus derselben direkt vergleichenden Studie vor, der Studie KEYNOTE 006. Diese wird nachfolgend kommentiert.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) anhand der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 002 liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ausführungen des pU zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 002 werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.3.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 006 befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben zum Design der Studie KEYNOTE 006 sind nachvollziehbar beschrieben.

Population

In die Studie KEYNOTE 006 wurden vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mit unterschiedlichem BRAF-V600-Mutationsstatus eingeschlossen. Gemeinsames Merkmal der Patienten war, dass sie zuvor nicht mit Ipilimumab behandelt worden waren. Der pU zieht die gesamte Studienpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.3.1). Für die Fragestellungen 1 und 2 sind jeweils Auswertungen zu Teilpopulationen relevant, die den Subgruppenanalysen des Dossiers entnommen wurden (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.4.2.3).

Da der pU in seiner Fragestellung B die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 betrachtet, in die vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren, liegen keine Patientencharakteristika für die relevanten Teilpopulationen vor.

In beiden Teilpopulationen der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten befanden sich Patienten mit und ohne BRAF-V600 Mutation des Tumors.

Dosierung von Pembrolizumab

In der Studie KEYNOTE 006 wurde Pembrolizumab in einer Dosierung eingesetzt, die nicht der Zulassung entspricht. Pembrolizumab wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen bzw. alle 2 Wochen verabreicht. Die Zulassung sieht eine Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen vor [3].

Der pU sieht die Übertragbarkeit der Ergebnisse der KEYNOTE 006 auf die zugelassene Dosierung von 2 mg/kg KG dadurch gegeben, dass die Zulassungsbehörde EMA in ihrem Bewertungsbericht diese Übertragbarkeit anhand der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002 begründet. Die EMA sah in den Ergebnissen der beiden Studien keinen Unterschied in der Wirksamkeit und in der Sicherheit zwischen 2 mg/kg KG und 10 mg/kg KG, jeweils alle 3 Wochen gegeben.

Bei den beiden Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002 handelt es sich jeweils um RCT, in denen die 2 Dosierungen von Pembrolizumab direkt miteinander verglichen wurden. Eine Überprüfung der Daten dieser beiden Studien zeigte nur geringe Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den beiden Dosierungen (siehe Tabelle 37 in Anhang A), die abgesehen von den nachfolgend beschriebenen Unterschieden statistisch nicht signifikant sind. Ein statistisch signifikanter Vorteil für die niedrigere Dosierung zeigte sich beim Symptom Übelkeit und Erbrechen, erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, und beim Endpunkt Abbruch wegen UE. Bei den Abbrüchen wegen SUE hingegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen.

Die in die Studie KEYNOTE 001 eingeschlossenen Patienten waren sowohl vorbehandelt, mit und ohne Ipilimumab, als auch noch nicht vorbehandelt, in die Studie KEYNOTE 002 wurden nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Eine Analyse der Ergebnisse nur für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten) und Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) war nicht möglich. Daher ist eine Aussage hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der nicht zulassungskonformen Dosierung auf 2 mg/kg KG Pembrolizumab für die jeweiligen Teilpopulationen (vorbehandelte Patienten sowie nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) nicht möglich.

Dennoch wird aufgrund der Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien in der vorliegenden Situation mit dem Vorliegen direktvergleichender Daten davon ausgegangen, dass trotz der 5-fach höheren Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 im Vergleich zur zugelassenen Dosierung, die Ergebnisse der Studie übertragbar sind auf die zulassungskonforme Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen. Die Studie KEYNOTE 006 wird daher als relevant angesehen und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Allerdings sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 aufgrund der Dosierung nur eingeschränkt interpretierbar.

Vergleichstherapie

Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten ist vom G-BA als eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt worden. In der Studie KEYNOTE 006 aber wurde die Vergleichstherapie nicht patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Vielmehr erhielten alle Patienten des Vergleichsarms Ipilimumab.

In der Therapiesituation, in der die Patienten sich befinden, ist die Therapieauswahl bestimmt durch patientenindividuelle Faktoren wie Schwere und Verlauf der Erkrankung, Vorthapien und Mutationsstatus des Tumors, aber auch durch Erwartungen und Wünsche der Patienten. Leitlinien empfehlen eine Monochemotherapie oder Ipilimumab zur Behandlung im metastasierten Stadium (Empfehlung Grad A) [8]. Bei Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor kann bei niedriger Tumorlast und geringer Progression zuerst Behandlung mit einer Monochemotherapie oder Ipilimumab erfolgen. Bei Progress kann dann eine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor begonnen werden.

In der Studie KEYNOTE 006 hatten die Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor überwiegend eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor erhalten (89,8 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 86,7 % der Patienten im Ipilimumab-Arm, siehe Tabelle 10). Diese Patienten können in der nächsten Therapielinie Ipilimumab oder eine Monochemotherapie erhalten. Leitlinien geben keine konkrete Empfehlung zur Therapiewahl. Es liegt also im Ermessen des Arztes, welche Therapie begonnen wird. Die übrigen Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor hatten eine Chemotherapie oder eine Immuntherapie erhalten. Für diese Patienten käme im nächsten Schritt neben einer Therapie mit Ipilimumab auch eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor infrage. Auch hier liegt es im Ermessen des Arztes, ob bei einer niedrigen Tumorlast und geringer Progression zunächst eine Therapie mit Ipilimumab begonnen werden soll.

Von den Patienten ohne BRAF-V600 Mutation hatte die Mehrzahl zuvor eine Chemotherapie erhalten (86,0 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 69,4 % der Patienten im Ipilimumab-Arm). Für diese Patienten stellt den Leitlinien zufolge Ipilimumab die nächste Therapielinie dar. Eine Immuntherapie hatten im Pembrolizumab-Arm 14,0 % der Patienten erhalten und 25,0 % im Ipilimumab-Arm. Diese Patienten können sowohl eine Chemotherapie als auch Ipilimumab erhalten. Die Wahl liegt im Ermessen des Arztes.

Insgesamt wurden die Patienten in eine Studie mit der Vergleichstherapie Ipilimumab eingeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass sie vor Studieneinschluss über mögliche Therapiealternativen (Chemotherapie) aufgeklärt wurden und Ipilimumab damit die individuelle Patientenpräferenz darstellt.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass Ipilimumab für die überwiegende Mehrzahl der vorbehandelten Patienten der Studie KEYNOTE 006 aufgrund der Vorbehandlung die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt. Der pU legt dazu aber keine weitergehende Begründung vor.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Für die Teilpopulation der Patienten der Fragestellung 2 entspricht Ipilimumab der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 2 Gründe an, weswegen er die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 für übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext hält. Zum einen argumentiert er, dass sich die Hälfte der Studienzentren in Europa befand und die Empfehlungen der europäischen Leitlinien denen der deutschen Leitlinien entsprechen [8,9]. Als Beispiel führt der pU an, dass die Studienteilnehmer auf Treibermutationen (BRAF-Mutationsstatus) getestet wurde, wie die Leitlinien empfehlen. Zum anderen argumentiert der pU, dass die europäische Zulassungsbehörde die Ergebnisse einer Dosierung von 10 mg/kg KG Pembrolizumab für übertragbar auf die letztendlich zugelassene Dosierung von 2 mg/kg KG hält.

Die vom pU aufgeführten Argumente sind nachvollziehbar. Eine Erläuterung, inwieweit die in die Studie KEYNOTE 006 eingeschlossenen Patienten, insbesondere die Teilpopulationen der bereits vorbehandelten Patienten und der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor, hinsichtlich ihrer Charakteristika der jeweiligen Population der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in Deutschland entsprechen, fehlt aber.

2.7.3.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 006 auf Studienebene als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt. Der Bewertung auf Endpunktebene, die sich auf die Gesamtpopulation bezieht, wird nicht in allen Punkten gefolgt wie im Folgenden erläutert wird.

Die mediane Behandlungsdauer war mit 168 Tagen im Pembrolizumab-Arm fast 3-mal so lang wie die im Ipilimumab-Arm mit nur 63 Tagen (siehe Tabelle 11). Zu den Beobachtungsdauern liegen keinen Angaben vor. Zumindest für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist aber davon auszugehen, dass die Beobachtungszeiten ebenfalls deutlich unterschiedlich sind, da für die Endpunkte zu Nebenwirkungen Auswertungen für den Zeitpunkt 30 Tage (SUE 90 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorliegen. Der pU legt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie die UE-Endpunkte Überlebenszeitanalysen vor. Die Auswertung des EQ-5D VAS erfolgte über eine Mittelwertdifferenz zu Woche 12.

Die Patienten wurden in beiden Behandlungsgruppen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund einer durch den Arzt oder den Patienten getroffenen Entscheidung beobachtet. Im Pembrolizumab-Arm

galt zudem das Erreichen eines vollständigen Ansprechens als Grund für den Behandlungsabbruch.

Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und unerwünschten Ereignissen bzw. Krankheitssymptomatik sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen für die entsprechenden Überlebenszeitanalysen aufgrund der Steuerung der Beobachtungszeit durch Progression wahrscheinlich informative Zensierungen vor. Dabei tritt die Krankheitsprogression in der Pembrolizumab-Gruppe im Mittel später auf als im Kontrollarm. Dies stellt einen verzerrenden Aspekt dar.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zu den UE-Endpunkten als potenziell hoch verzerrt angesehen. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diese Ergebnisse als potenziell niedrig verzerrt eingestuft hat. Aus seiner Sicht ist die Verzerrung vernachlässigbar, da die meisten Ereignisse vor Studienabbruch stattgefunden hätten. Da er hierzu jedoch keine Daten präsentiert, bleibt dies unklar.

Bei den Ergebnissen aus den Überlebenszeitanalysen des EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) liegen neben der potenziell informativen Zensierung weitere verzerrende Aspekte vor. Der pU hat sie allein aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung bei offenem Studiendesign als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt, wobei er nur eine Bewertung vornimmt, die sich vermutlich auf die 12-Wochen-Auswertung über die Mittelwertdifferenzen bezieht. Unabhängig davon wird dieser Begründung grundsätzlich gefolgt. Darüber hinaus wird abweichend vom pU jedoch außerdem die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als verzerrender Aspekt identifiziert. Sowohl in den Auswertungen zur Symptomatik als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gingen relevante Anteile von Patienten trotz Ersetzung fehlender Werte nicht ein ($> 10\%$), und dieser Anteil war zudem zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (Differenz > 5 Prozentpunkte). Darüber hinaus ist der Anteil ersetzter Beobachtungen durch die Anwendung des Pattern-Mixture-Modells für die interessierenden Teilpopulationen unbekannt, da hierzu keine Informationen zur Verfügung standen.

Insgesamt muss in Bezug auf die Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die UE-Endpunkte angemerkt werden, dass die Darstellung der Auswertungen lückenhaft war. Beispielsweise wurden die Kriterien für die Zensierung nicht vollständig beschrieben und die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven fehlten, deren Betrachtung für eine vollständige Bewertung erforderlich gewesen wäre.

Die Ergebnisse aus der 12-Wochen-Auswertung über eine Mittelwertdifferenz des EQ-5D VAS (gesundheitsbezogene Lebensqualität) schätzt der pU aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hochverzerrt ein. Dieser Bewertung wird grundsätzlich gefolgt, allerdings wird auch hier zusätzlich die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, wie im vorherigen Absatz beschrieben, als zusätzlich verzerrender Aspekt identifiziert.

Da die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht in Abhängigkeit zur Krankheitsprogression stand, ergibt sich hier kein verzerrender Aspekt durch eine potenziell informative Zensierung. Der Bewertung des pU, der das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt hat, wird gefolgt.

Für die Gesamtrate der UE erfolgt keine Kommentierung, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.7.3.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte und Analysen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind im Folgenden beschrieben. Dabei wird jeweils angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Der pU legt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.2, für die von ihm betrachtete Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zu allen Endpunkten Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Vorbehandlung und BRAF-V600 Status vor. Daher liegen für die relevanten Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) und der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2) Daten zu den Endpunkten vor. Entsprechend liegen keine Subgruppenanalysen für die Teilpopulationen vor.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die gesamte Studienpopulation lagen Auswertungen zum Gesamtüberleben für beide Datenschnitte (Interimsanalyse 1 und 2), für verschiedene Analysepopulationen, adjustiert und nicht adjustiert, vor. Für die relevanten Teilpopulationen lagen ausschließlich Auswertungen für die Intention-to-treat-Population (ITT-Population) für den Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse nach dem Schließen der Datenbank zum 18.05.2015 vor. Dies stellt einen adäquaten Zeitpunkt zur Analyse dar.

Morbidität

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen [10]. Zur Messung der Krankheitssymptomatik werden die Symptomskalen des Instruments herangezogen.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Skalen zum globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktion. Bei den Symptomskalen bedeuten höhere Werte hingegen eine Verschlechterung der Symptome [11]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU operationalisiert die Analysen der Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 zweifach:

- a) Mittlere Veränderung von Studienbeginn zu Woche 12,
- b) Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Abweichend vom pU wurde von den beiden genannten Operationalisierungen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um Responderanalysen mit einem validierten individuellen Responsekriterium [12].

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der pU schließt die visuelle Analogskale (VAS) des krankheitsübergreifenden Instruments EQ-5D in seine Nutzenbewertung ein. Diese erhebt die Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustands [13]. Abweichend vom pU wird die EQ-5D VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst. Der Patient schätzt seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Zum EQ-5D VAS wurde vom pU die Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 vorgelegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität und 5

Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion).

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde von den beiden unter dem Endpunkt Symptomatik genannten Operationalisierungen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert für die spezifischen UE keine Subgruppenanalysen, sodass für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesen Endpunkten vorliegen. Daher werden die Auswertungen zu spezifischen UE auch nicht weiter kommentiert.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstermen für die von ihm betrachtete Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.2, umfassend dar. Subgruppenanalysen für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der vorbehandelten Patienten und für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor liegen nicht vor.

2.7.3.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU legt in Modul 4 B Abschnitt 4.3.2.1 einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen im gegenüber Ipilimumab mit dem Brückenkomparator Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen vor. Auf der Seite von Pembrolizumab schließt der pU die Studie KEYNOTE 001 (Kohorte D) ein, auf der Seite von Ipilimumab schließt er die Studie KEYNOTE 006 ein. Da für den indirekten Vergleich keine Daten für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten) und der Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor) vorliegen, ist dieser für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar und wird nicht weiter kommentiert (siehe Studienpool zu Fragestellung 1).

2.7.3.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.3.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 weitere Untersuchungen zur Bewertung des Gesamtüberlebens von Pembrolizumab im Vergleich zu einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom vor. Für diese Fragestellung schließt der pU bereits die direktvergleichende Studie KEYNOTE 002 ein (zur Beschreibung dieser Studie siehe Abschnitt 2.3.1.2) vor. Da in dieser Studie nach 3 Monaten Behandlung ein Wechsel der Patienten im Chemotherapie-Arm in einen der beiden Pembrolizumab-Arme möglich war, ist das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Sicht des pU nach diesem Zeitpunkt potenziell hoch verzerrt. Der pU legt daher Daten zum Gesamtüberleben unter einer Behandlung mit 2 mg/kg KG Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2) vor. Diese beobachtete Überlebenskurve wird dabei einer von Korn et al. [14] prognostizierten Überlebenskurve als Referenz gegenübergestellt. Dieser Ansatz erlaube nach Angaben des pU die Einordnung der Effektgröße des beobachteten Gesamtüberlebens im Studienarm Pembrolizumab 2 mg/kg KG der Studie KEYNOTE 001. Da für die relevante Teilpopulation der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 002 keine verwertbaren Daten vorliegen, werden auch die Studie KEYNOTE 001 und die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht weiter kommentiert.

2.7.3.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.3.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm für Fragestellung 1 vorgelegte Studie KEYNOTE 002, sowie die zur Unterstützung der Ergebnisse aus KEYNOTE 002 ergänzend dargestellten Auswertungen der Studie KEYNOTE 001. In Modul 4 B bezieht er sich auf die vorgelegte direkt vergleichende Studie KEYNOTE 006 und den indirekten Vergleich über die Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 006.

Die vorgelegten Daten der Studie KEYNOTE 002 sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar und werden daher nicht weiter kommentiert. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung sind in Abschnitt 2.3.1.2 erläutert. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die relevante Studie KEYNOTE 006.

Der pU beschreibt die Studie KEYNOTE 006 als aus seiner Sicht relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab. Er begründet seine Einschätzung mit dem vorzeitigen, geplanten Abbruch der Studie, nachdem eine Überlegenheit im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab gezeigt werden konnte. Aufgrund der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 soll das Anwendungsgebiet im Zulassungsverfahren auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert worden sein. Die Ergebnisse einer Dosierung mit 10 mg/kg KG auf die zulassungskonforme Dosierung von 2 mg/kg KG wurden von der europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit als übertragbar angesehen. Grundlage für diese Einschätzung waren Ergebnisse der Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 002.

Aus Sicht des pU ist die Studie KEYNOTE 006 eine qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte Studie, die mit Ausnahme der Dosierung von Pembrolizumab allen Einschlusskriterien einer bewertungsrelevanten Studie für die Nutzenbewertung entspricht.

Diese Einschätzung des pU wird geteilt. Allerdings sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung von Pembrolizumab nur eingeschränkt interpretierbar. Der Vergleich der Dosierungen 10 mg/kg KG und 2 mg/kg KG (jeweils alle 3 Wochen) basiert auf Ergebnissen für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten. Die Patienten haben also unterschiedliche Vorbehandlungen erhalten und befinden sich in unterschiedlichen Therapiesituationen. Ein Vergleich der Dosierungen nur für die relevanten Teilpopulationen ist anhand der vorgelegten Daten nicht möglich.

Zusätzlich legt der pU zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen gegenüber Ipilimumab mit dem Brückenkompator Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen vor. Dabei ist die relevante direkt vergleichende Studie KEYNOTE 006 auf Seite von Ipilimumab eingeschlossen. Dieser ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.3.5) und wird daher nicht weiter kommentiert.

2.7.3.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Der pU leitet seine Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie KEYNOTE 002 ab, in der mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Chemotherapie verglichen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind aber zur Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.1.1) und werden daher nicht weiter kommentiert.

Der pU beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

Für vorbehandelte Patienten, die nicht mit Ipilimumab, sondern mit anderen systemischen Therapien vorbehandelt waren, macht der pU keine Aussage zum Zusatznutzen.

Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2)

Der pU leitet seine Aussage zum Zusatznutzen aus der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 für die Gesamtheit der nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten ab. Auf dieser Basis lassen sich keine Aussagen für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor ableiten und die Angaben werden nicht weiter kommentiert.

Der pU beansprucht für Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor macht der pU keine Aussagen zum Zusatznutzen.

Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung 3)

Für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor leitet der pU keinen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, da er keine geeigneten Studien für die Beantwortung der Fragestellung identifizieren konnte. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.3.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.3.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

In Modul 4 A und 4 C des Dossiers des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

In Modul 4 B des Dossiers befinden sich die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche in Abschnitt 4.5.1. Der pU erläutert, dass zusätzlich zur direkt vergleichenden Studie von Pembrolizumab 10 mg/kg KG und Ipilimumab 3 mg/kg KG ein indirekter Vergleich von Pembrolizumab 2 mg/kg KG und Ipilimumab 3 mg/kg KG vorgelegt wird. Einzig möglicher Brückenkomparator ist dabei Pembrolizumab in der Dosierung 10 mg/kg KG. Eine konkrete Begründung für die Vorlage des indirekten Vergleichs fehlt.

2.7.3.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

In Modul 4 A wurden weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen. Eine Begründung dafür fehlt unter Abschnitt 4.5.2, findet sich aber in Abschnitt 4.3.2.3.1. Da die weiteren Untersuchungen für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.3.7), werden die Angaben nicht weiter kommentiert.

In Modul 4 B und 4 C des Dossiers wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

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

In den Modulen 4 A, 4 B und 4 C des Dossiers wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.3.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

In den Modulen 4 B und 4 C gibt der pU an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. In Modul 4 B präsentiert der pU zwar ergänzend Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate, die er als assoziiert mit dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben beschreibt. Der pU legt aber im Rahmen von Modul 4 B weder dar, dass die beiden Endpunkten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate unmittelbar patientenrelevant wären, noch stellt er dar, warum diese als valides Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen werden können. Zudem zieht er die Ergebnisse dieser Endpunkte in Modul B auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

In Modul 4 A präsentiert der pU ebenfalls Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate als Ergänzung zum Gesamtüberleben. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) legt er dazu eine Validierung des Surrogatendpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vor.

Nach Ansicht des pU ist das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 002 potenziell hoch verzerrt, da in der Studie ab der 12. Woche ein Therapiewechsel möglich war. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben sei das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht betroffen, da dieser zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfinde. Anhand der Surrogatvalidierung möchte der pU beurteilen, ob für vorbehandelte Patienten und mit einer Chemotherapie als Vergleichstherapie der beobachtete Behandlungseffekt auf das Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Studie KEYNOTE 002 mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht. Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten für die relevanten Teilpopulationen

der Studie KEYNOTE 002 vorliegen, ist auch die Validierung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als Surrogatendpunkt für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Dennoch werden im Folgenden die wesentlichen methodischen Aspekte der vom pU vorgelegten Validierung kommentiert.

Methodische Aspekte der Surrogatvalidierung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mittels STE (Surrogate Threshold Effect) Ansatz zu untersuchen. Diesen Ansatz will er zur Beurteilung des Behandlungseffekts in der Studie KEYNOTE 002 heranziehen. Die Studie betrachtet den Vergleich von Pembrolizumab vs. Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten.

Die Validierung des pU mittels STE-Ansatz erfolgt übergreifend für verschiedene Patientenpopulationen und Interventionen. Dafür führt der pU eine Meta-Regression mit zufälligen Effekten unter Verwendung der Restricted-Maximum-Likelihood Methode und der Knapp-Hartung Modifikation durch. Die Robustheit der Ergebnisse überprüft er durch den Ausschluss jeweils einer Studie aus dem Pool.

Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Kritikpunkte werden im Folgenden näher erläutert.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU zur Studienselektion sind unterschiedlich selektiv im Hinblick auf eine Übertragbarkeit auf Patienten der Studie KEYNOTE 002. Hinsichtlich der Indikation schließt der pU Studien mit unterschiedlich vorbehandelten oder nicht vorbehandelten Patienten ein. Die relevante Population analog zur Studie KEYNOTE 002 wären Patienten, die bereits mit Ipilimumab vorbehandelt sind.

Als Intervention wählt der pU eine systemische Monotherapie, da auch Pembrolizumab eine systemische Monotherapie darstellt. Diese Wahl ist nicht nachvollziehbar. Für eine genau auf die Studie KEYNOTE 002 zugeschnittene Fragestellung müsste die Intervention wesentlich enger gefasst sein, da mit der Wahl des pU jegliche Monotherapie, auch eine Monochemotherapie, die Intervention abbildet. Alternativ wäre ein breiterer Ansatz denkbar, wobei mittels geeigneter Analysen die Übertragbarkeit auf die Situation der Studie KEYNOTE 002 gezeigt werden muss.

Als Vergleichsintervention wählt der pU die Therapieregime, die in der Studie KEYNOTE 002 im Chemotherapie-Arm eingesetzt wurden: Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Monotherapie bzw. in Kombination mit Carboplatin. Studien, in denen ein Therapiewechsel stattfand, und für die keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum PFS vor einem Therapiewechsel vorliegen, schließt der pU kategorisch aus, unabhängig davon,

wie viele Patienten die Therapie gewechselt haben. Dieses Vorgehen ist insofern nicht adäquat, da Studien mit erlaubtem Therapiewechsel in Abhängigkeit vom Anteil der Patienten, die gewechselt haben, durchaus für die vorliegende Fragestellung geeignet sein können. Dies ließe sich ebenfalls durch entsprechende Sensitivitätsanalysen untersuchen.

Recherche

Zur Identifizierung von RCT für eine Validierung des Surrogatendpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mithilfe eines STE-Ansatzes hat der pU eine bibliografische Recherche nach Studien durchgeführt, in denen systemische Monotherapien zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms mit Chemotherapeutika verglichen wurden. Außerdem stellt der pU in diesem Abschnitt eine Suche in ausgewählten Kongressbänden dar.

Die bibliografische Recherche des pU zur Identifizierung von RCT für eine STE-Analyse ist bezogen auf seine Einschlusskriterien geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU führt jedoch keine Suche in Studienregistern durch. Die Vollständigkeit des Studienpools ist damit nicht sichergestellt.

Sensitivitätsanalysen

Neben der durch den pU vorgenommenen Sensitivitätsanalyse wären wie bereits erläutert weitere Untersuchungen notwendig, um die Konsistenz der Ergebnisse über die verschiedenen Indikations- und Interventionsbereiche hinweg zu belegen: beispielsweise Ausschluss bestimmter Patientenpopulationen aus dem Pool (vorbehandelte oder nicht vorbehandelte Patienten) oder Einschluss nur bestimmter Prüfinerventionen (Immuntherapien oder Anti-PD-L1 Therapien).

Zusammenfassung

Die Wahl der Population und der Prüfinervention erscheint für die enge Fragestellung des pU nicht sachgerecht. Darüber hinaus ist durch die fehlende Registerrecherche die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom der Haut stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom [3].

Der G-BA unterteilt die Patientenpopulation in Abhängigkeit einer Vorbehandlung. Für therapienaive Patienten wird zusätzlich eine Unterteilung nach BRAF-V600-Mutationsstatus des Tumors vorgenommen. Somit ergibt sich eine Unterteilung in

- vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1),
- nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, („Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor“, Fragestellung 2) und
- nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist („Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor“, Fragestellung 3).

Der pU weicht bei der Unterteilung der ersten beiden Patientenpopulationen ab und differenziert zwischen

- mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten,
- nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten (mit einer anderen Therapie als Ipilimumab vorbehandelte Patienten und nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist) und
- nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für keines der verfügbaren Chemotherapeutika eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte. Durch die Einführung von Ipilimumab und den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib seien zwar höhere Ansprechraten und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht worden. Jedoch profitierten nur wenige Patienten über einen längeren Zeitraum von diesen Therapieoptionen, welche zudem mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden seien.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation in mehreren Schritten vor. Zunächst berechnet er die Anzahl der vorbehandelten Patienten und darunter den Anteil der mit Ipilimumab behandelten Patienten. Anschließend ermittelt er die Größe der nicht vorbehandelten Patientenpopulation und darunter den Anteil der Patienten mit BRAF-V600-Mutation.

- 1) Zur Ermittlung der Anzahl der vorbehandelten Patienten stützt sich der pU auf die im ersten Dossier zu Ipilimumab angewendete Vorgehensweise [15]. So ermittelt er auf Basis der von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) für 2012 gemeldeten 2875 Sterbefälle an malignem Melanom der Haut [16] und der von Korn et al. (2008) angegebenen 1-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV von 25,5 % [14] eine Prävalenz von 3859 Patienten. Des Weiteren nimmt der pU an, dass sich alle am Melanom Verstorbenen zuvor in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befunden haben. Implizit wird für die gesamte Prävalenz zudem eine Vortherapie angenommen.
- 2) Für die Bestimmung der mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten wird im nächsten Schritt eine Auswertung der im Jahr 2014 verbrauchten Standardeinheiten Ipilimumab von IMS Health verwendet [17]. Der ermittelte Gesamtverbrauch lag demnach bei 1 078 150 mg Ipilimumab. Anschließend setzt der pU für die Anzahl der verabreichten Dosen pro Patient eine Spanne an. Hierbei basiert die Obergrenze auf der Annahme, dass alle Patienten die laut Fachinformation vorgesehenen 4 Dosen erhielten [5], wohingegen als Untergrenze angenommen wird, dass 60 % der Patienten 4 Dosen erhielten und 40 % der Patienten 2 Dosen erhielten. Dies begründet der pU mit den Beobachtungen im deutschen „Expanded Access Program“ und der Zulassungsstudie von Ipilimumab, wonach rund 40 % der Patienten weniger als 4 Dosen erhielten [18,19]. Unter Verwendung eines Durchschnittsgewichts für die erwachsene deutsche Bevölkerung von 76,3 kg [20] und dem davon abgeleiteten Durchschnittsverbrauch von 915,6 mg Ipilimumab für einen Behandlungszyklus von 4 Dosen ergeben sich laut pU zwischen 1178 und 1472 Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind.
- 3) Die Anzahl der mit einer anderen medikamentösen Therapie als Ipilimumab vorbehandelten Patienten ergibt sich durch Subtraktion der mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten von der ermittelten Prävalenz von 3859 Patienten. Nach Angaben des pU fallen 2387 bis 2681 Patienten in diese Gruppe.
- 4) Die Ermittlung der Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten erfolgt analog dem Vorgehen in der Dossierbewertung zu Vemurafenib [21]. Ausgehend von 19 700 für das Jahr 2014 vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierten Neuerkrankungen des malignen Melanoms [22] werden unter Berücksichtigung der Verteilung der Tumorstadien laut Tumorregister München [23] bzw. einer deutschen prospektiven Kohortenstudie an 1006 Patienten mit Melanom [24] und der Resezierbarkeit entsprechend den Angaben einer Krebsregisterdatenbank des US-amerikanischen National Cancer Institute (SEER) [25]

zwischen 1582 und 2312 neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom der Stadien I bis III oder Melanom des Stadium IV berechnet. Hinzu kommen zwischen 1351 und 1830 Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben, aber nicht im selben Jahr erkrankt sind. Diese Zahl erhält der pU, indem er die auf Basis der neu erkrankten Fälle [22], dem Anteil der Tumorstadien III und IV an diesen (4,8 % bis 10,3 % und 6,1 % bis 9,9 % [23,24]) sowie der 1-Jahres-Überlebensraten (92,5 % im Stadium III [26] und 25,5 % im Stadium IV [14]) ermittelten neu erkrankten und im selben Jahr verstorbenen Patienten von den oben genannten 2875 Sterbefällen [16] subtrahiert. Die Größe der nicht vorbehandelten Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wird mit 3412 bis 3663 Patienten angegeben.

- 5) In einem weiteren Schritt wird der Anteil der Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, an den nicht vorbehandelten Patienten bestimmt. Hierbei übernimmt der pU die im zweiten Dossier zu Vemurafenib angenommene Testrate von 90 % [25] sowie den Anteil der BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten von 46 %, welcher einem Vortrag für die American Society of Clinical Oncology entnommen wurde [27]. In die Gruppe der nicht mit Ipilimumab vorbehandelten Patienten fallen insgesamt 4045 bis 4461 Patienten (2387 bis 2681 Patienten mit einer anderen Vorbehandlung als Ipilimumab und 1658 bis 1780 nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist). Für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, werden 1413 bis 1516 Patienten bestimmt.
- 6) Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 87 % an, ohne hierfür eine Quelle zu nennen.

Insgesamt ergeben sich somit 1025 bis 1281 GKV-Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind, 3519 bis 3881 Patienten, die nicht mit Ipilimumab vorbehandelt sind, und 1229 bis 1319 nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist. Unter Berücksichtigung der Festlegung des G-BA zur Unterteilung der Zielpopulation entspricht dies 3357 Patienten für Fragestellung 1 (vorbehandelte Patienten), 1443 bis 1549 Patienten für Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) und 1229 bis 1319 Patienten für Fragestellung 3 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU weicht bei der Einteilung der Patienten in der Zielpopulation von den Vorgaben des G-BA ab. In der vorliegenden Bewertung werden die Angaben des pU jeweils innerhalb der vom G-BA festgelegten 3 Patientenpopulationen betrachtet.

Die Angaben des pU schließen Patienten unter 18 Jahre ein, obwohl diese nicht für eine Behandlung mit Pembrolizumab in Frage kommen. Dies führt jedoch lediglich zu einer leichten Überschätzung der Zielpopulation, da die Erkrankungsraten des malignen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen sehr niedrig sind [22].

Ad 1) Die für die Berechnung der Prävalenz herangezogene 1-Jahres-Überlebensrate von 25,5 % stellt eine Unterschätzung dar, wodurch die Prävalenz ebenfalls als Unterschätzung angesehen werden kann. Zum einen bezieht sich die der Meta-Analyse von Korn et al. (2008) entnommene Angabe ausschließlich auf Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV [14]. Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab schließt jedoch auch Patienten anderer Stadien ein, für die eine deutlich bessere Prognose angenommen werden kann. Zum anderen wird die Verlängerung des Überlebens durch die nach 2008 zugelassenen Therapieoptionen nicht berücksichtigt. So lag beispielsweise die 1-Jahres-Überlebensrate in der Interventionsgruppe der Zulassungsstudie von Ipilimumab mit 46 % deutlich höher [5]. Andererseits führt die implizite Annahme des pU, dass es sich bei allen prävalenten Fällen um vorbehandelte Patienten handelt, zu einer Überschätzung der für Fragestellung 1 relevanten Patientengruppe. Zudem sollte für die Berechnung der vorbehandelten Patienten lediglich die Differenz der Sterbefälle und der in Schritt 4 ermittelten neu erkrankten und im selben Jahr verstorbenen Patienten herangezogen werden, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

Ad 4) Die vom pU ermittelte Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten liegt deutlich über den Angaben für dieselbe Patientengruppe in der Dossierbewertung zu Ipilimumab aus dem Jahr 2014 [28]. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass der pU alle Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben, aber nicht im selben Jahr erkrankt sind, in seine Berechnungen einbezieht. Diese Patienten werden aber bereits in Schritt 1 für die Ermittlung der Prävalenz berücksichtigt. Es sind neben den neu erkrankten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom lediglich die nicht vorbehandelten prävalenten Fälle in die Berechnung einzubeziehen.

Ad 5) Der pU berücksichtigt nur diejenigen Patienten ohne Vorbehandlung, bei denen ein BRAF-V600-Mutationstest durchgeführt wurde. Für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ist jedoch die Anzahl der Patienten relevant, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen. Es fallen 54 % aller unbehandelten Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-Mutation-negativen Tumor und 46 % in die Gruppe mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven Tumor [27].

Unter Berücksichtigung dieser Anmerkungen sowie den Angaben in der Dossierbewertung zu Ipilimumab aus dem Jahr 2014 [28] wird davon ausgegangen, dass die vom pU ermittelte Anzahl von 3357 vorbehandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel ist (Fragestellung 1). In der Dossierbewertung zu Ipilimumab wurde mit 2000 bis 3000 Patienten zwar eine etwas geringere Anzahl angenommen, dies lässt sich jedoch durch die Verlängerung des Überlebens aufgrund der neuen Therapieoptionen erklären. Die Anzahl der nicht vorbehandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf 500 bis 1500 Patienten geschätzt. Davon fallen 270 bis 810 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-Mutation-negativen Tumor (Fragestellung 2) und 230 bis 690 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven Tumor (Fragestellung 3).

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz des malignen Melanoms in den kommenden Jahren weiter zunimmt. Er prognostiziert die Entwicklung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren getrennt nach Geschlecht basierend auf einem linearen Regressionsmodell, in welches die Angaben zur Anzahl der Neuerkrankungen der Jahre 2008 bis 2011 des GEKID einfließen [29]. Aufgrund krankheitsbegünstigender Faktoren und veränderter Maßnahmen zur Früherkennung bleibt unsicher, ob die Inzidenz in Zukunft gleichmäßig ansteigt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen erheblichen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten und nicht vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist, für vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist, und für nicht vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation. Für die Anzahl der vorbehandelten Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist, bzw. für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist, liegen im Dossier keine aussagekräftigen Daten vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vemurafenib und für nicht vorbehandelte Patienten, deren BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Dacarbazin oder Ipilimumab festgelegt. Bei vorbehandelten Patienten wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vorthherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pU operationalisiert diese Vorgabe mit folgenden Wirkstoffen: Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und Carboplatin. Mit Ausnahme von Dacarbazin liegt für die aufgeführten Chemotherapeutika keine Zulassung im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms vor. Daher werden diese Vergleichstherapien in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Als weiteres zugelassenes Chemotherapeutikum im Anwendungsgebiet des metastasierten, malignen Melanoms steht Lomustin als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Verfügung. Die Fachinformation enthält jedoch keine Angaben zu den weiteren Bestandteilen der Kombinationstherapie [30]. Des Weiteren ist Dabrafenib zugelassen für vorbehandelte

Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist. Da der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vemurafenib bestimmt hat, ist nachvollziehbar, dass der pU die Kosten von Dabrafenib bei der Bestimmung der patientenindividuellen Therapie nicht darstellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab, Dacarbazin, Ipilimumab und Vemurafenib entsprechen den Fachinformationen [3,5,31,32].

3.2.2 Verbrauch

Die Dosierung von Pembrolizumab und Ipilimumab richtet sich nach dem Gewicht der Patienten und die von Dacarbazin nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU weist den Verbrauch von Pembrolizumab, Dacarbazin und Ipilimumab nach Geschlechtern getrennt aus. Für die Bestimmung des Durchschnittsverbrauchs zieht er die Ergebnisse des Mikrozensus 2013 zu den Körpermaßen der erwachsenen deutschen Bevölkerung heran [20] und berechnet die KOF nach der Dubois-Formel [33]. Er gibt ein durchschnittliches Körpergewicht von 68,4 kg für Frauen und von 84,3 kg für Männer an. Die durchschnittliche Körpergröße wird mit 165 cm (Frauen) und 178 cm (Männer) angegeben. Die ermittelten KOF liegen für Frauen bei 1,75 m² und für Männer bei 2,02 m².

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,5,31,32]. Bei der Dosierung von Dacarbazin berücksichtigt der pU lediglich das 1-Tages-Regime mit einer Dosierung von 850 mg/m² KOF. Laut Fachinformation ist jedoch auch ein 5-Tages-Regime mit einer maximalen Dosierung von 1250 mg/m² KOF (200 bis 250 mg/m² pro Tag) möglich [31].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dacarbazin, Ipilimumab und Vemurafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2015 wieder. Pembrolizumab ist erstmalig mit Stand vom 15.08.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist für Pembrolizumab, Dacarbazin und Ipilimumab den Zuschlag für die Herstellung der parenteralen Zubereitung laut Hilfstaxe aus. Für Vemurafenib setzt er pro Patient und Jahr 2-mal die Kosten des BRAF-V600-Mutationstests an. Dies ist nicht nachvollziehbar, da der Test mittlerweile als Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom angesehen werden kann, und seine Kosten somit nicht den Therapiekosten von Vemurafenib zuzurechnen sind.

Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vom pU nicht berücksichtigt. Bei den Jahrestherapiekosten sind jedoch die Kosten der laut Fachinformation erforderlichen Zusatzleistungen sowie für Pembrolizumab, Dacarbazin und Ipilimumab die Kosten der Infusionen einzubeziehen. So sind während der Behandlung mit Pembrolizumab laut Fachinformation die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion erforderlich [3]. Unter Behandlung mit Dacarbazin sind die regelmäßige Überwachung von Lebergröße und -funktion und Kontrollen des Blutbildes angezeigt [31]. Vor jeder Gabe von Ipilimumab sind die Leber- und Schilddrüsenwerte zu erheben [5]. Die Fachinformation von Vemurafenib sieht die Überwachung ophthalmologischer Reaktionen, von Elektrolyten, Leberenzymen und Bilirubin sowie die Durchführung von Computertomografien des Thorax/Brustkorbs vor [32].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 109 249,48 € (Frauen) bzw. 145 263,64 € (Männer) für Pembrolizumab, mit 4836,33 € (Frauen) bzw. 5758,59 € (Männer) für Dacarbazin, mit 74 321,52 € (Frauen) bzw. 89 254,36 € (Männer) für Ipilimumab und mit 94 814,56 € für Vemurafenib, inklusive Kosten der Hilfstaxe für Pembrolizumab, Dacarbazin und Ipilimumab. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel. Dabei werden aber die zusätzlich notwendigen GKV-Zusatzleistungen vernachlässigt. Für Vemurafenib sind die Kosten des BRAF-V600-Mutationstests (175,64 € pro Patient) nicht zu berücksichtigen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für die Wirkstoffklasse der Anti-PD-1-Antikörper, zu denen Pembrolizumab gehört, von einem Versorgungsanteil von 80 % im Anwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten und der nicht vorbehandelten Patienten ohne BRAF-V600-Mutation aus. Für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, nimmt der pU einen Versorgungsanteil von 40 % an.

Er gibt an, dass die Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen oder Patientenpräferenzen nicht einzuschränken sei. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse wird basierend auf den Ergebnissen der Studien Keynote 006 und Keynote 002 mit 6,9 % bzw. 8 % angegeben [34,35].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für die Population der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) in ihrer Größenordnung plausibel. Bei den Angaben zur Anzahl der nicht vorbehandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation (Fragestellung 2 und 3) handelt es sich um eine Überschätzung. Dies ist insbesondere in einer Doppelzählung von nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten begründet.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Pembrolizumab, Dacarbazin, Ipilimumab und Vemurafenib sind in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Zusatzleistungen werden aber außer Acht gelassen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers den Wirkmechanismus von Pembrolizumab. Er beschreibt die weiteren im Anwendungsgebiet eingesetzten, zugelassenen und nicht zugelassenen Wirkstoffe, auch in Abgrenzung zueinander. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A, 3 B und 3 C (jeweils Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind in den Modulen 3 A bis C identisch. Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers stellen die Inhalte der vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex IIb des European Public Assessment Report [EPAR]) umfassend dar. Lediglich in der tabellarischen Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung fehlt im Vergleich zum Risk-Management-Plan die Angabe zu Colitis. Da der EPAR zu Pembrolizumab keinen Annex IV enthält, wurden vom pU keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 34 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 34: Pembrolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Teilpopulation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist	Zusatznutzen nicht belegt
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	Dacarbazin oder Ipilimumab	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	Vemurafenib	-	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, davon:	6029 bis 6225	Die Angaben des pU zu der Anzahl der vorbehandelten Patienten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu der Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten stellen dagegen eine Überschätzung dar. Es ist von 500 bis 1500 nicht vorbehandelten Patienten auszugehen, von denen 270 bis 810 Patienten in die Gruppe ohne BRAF-V600-Mutation und 230 bis 690 Patienten in die Gruppe mit BRAF-V600-Mutation fallen.
	vorbehandelte Patienten, davon:	3357 ^a	
	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist	k. A.	
	vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab nicht die geeignete Therapie ist	k. A.	
	nicht vorbehandelte Patienten, davon:	2672 bis 2868 ^a	
	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	1443 bis 1549 ^a	
	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	1229 bis 1319 ^b	
a: Der pU weicht bei der Unterteilung dieser Patientengruppe von den Vorgaben des G-BA ab. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation lässt sich jedoch aus den Angaben im Dossier ableiten. b: Angaben des pU BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom	weiblich: 109 249,48 ^b männlich: 145 263,64 ^b	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
Dacarbazin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem)	weiblich: 4836,33 ^b männlich: 5758,59 ^b	
Ipilimumab	Melanom mit einem BRAF-V600-wt Tumor	weiblich: 74 321,52 ^b männlich: 89 254,36 ^b	
Vemurafenib	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mit einem BRAF-V600-mut Tumor	94 814,56	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vorthherapie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom	weiblich: 4836,33 ^b –94 814,56 männlich: 5758,59 ^b –94 814,56	
a: Angaben des pU b: inklusive Hilfstaxe BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

Nicht zutreffend.

1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen, wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im

Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 1-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: - 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 nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) gewonnen wurden: - 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

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis)	Das Risiko einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Uveitis	Das Risiko einer immunvermittelten Uveitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Pankreatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pankreatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Hepatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Typ-I-Diabetes mellitus	Das Risiko eines immunvermittelten Typ-I-Diabetes mellitus als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Myositis	Das Risiko einer immunvermittelten Myositis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Nephritis	Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Pneumonitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Schwere Hautreaktionen	Das Risiko von immunvermittelten schweren Hautreaktionen als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Nebenwirkungen		
Infusionsbedingte Nebenwirkungen	Das Risiko von infusionsbedingten Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Keine
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben.	
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen immun-vermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

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

Nicht zutreffend.

1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2 Pneumonitis	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2 Pneumonitis	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Kolitis	Unterbrechung ^a
	Grad 4 Kolitis	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 Nephritis mit einer > 1,5 bis 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 Nephritis mit ≥ 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und – falls angezeigt – mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Hepatitis mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen	Unterbrechung ^a

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Normwert (ULN) (Grad 2)	
	Hepatitis mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN) (Grad ≥ 3)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 3 oder 4 infusionsbezogene Reaktionen	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4] überein.		
a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben.		

Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen:

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

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

Nicht zutreffend.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. MSD. KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 17.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Keytruda: European public assessment report [online]. 21.05.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf.
5. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Malignes Melanom: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“; Version 1.1; Langversion [online]. [Zugriff: 21.08.2015]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf.
9. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline; update 2012. Eur J Cancer 2012; 48(15): 2375-2390.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://groups.eortc.be/qol/manuals>.

12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
13. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 13.10.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
14. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 527-534.
15. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (Yervoy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 30.01.2012 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-104/2012-01-30_Modul3A_Ipilimumab.pdf.
16. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebssterblichkeit (Mortalität), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C43 Malignes Melanom der Haut [online]. In: GEKID-Atlas. [Zugriff: 25.06.2015]. URL: <http://www.gekid.de>.
17. Definition der Abfrage in IMS PADDS Combined Datenbank (IMS DPM + IMS DKM) [unveröffentlicht]. 2015.
18. Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, Loquai C, Stoffels I, Gutzmer R et al. Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother* 2014; 37(7): 374-381.
19. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.
20. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 25.06.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. 11.12.2013 [Zugriff: 16.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile.
23. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. 30.04.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C43_02_20130605_krank.pdf.
24. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. Br J Dermatol 2015; 172(6): 1646-1650.
25. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 02.09.2013 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-373/2013-09-02_Modul3_Vemurafenib.pdf.
26. Weide B, Faller C, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PLoS One 2013; 8: e63137.
27. Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011; 29(ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1): 8507.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014 [Zugriff: 17.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas) [online]. 12.2013. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2014.pdf.
30. Medac. Cecenu 40 mg Kapsel: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
34. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 908-918.
35. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26): 2521-2532.
36. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab

Tabelle 37: Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	2 mg/kg Q3W Pembrolizumab		10 mg/kg Q3W Pembrolizumab		2 mg/kg Q3W vs. 10 mg/kg Q3W
Studie Population	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	n. b. [10,9; k. A.]	84	18,3 [11,4; k. A.]	0,98 [0,61; 1,56]; 0,920
Kohorte D ^b	51	n. b. [14,0; k. A.]	52	n. b. [9,5; k. A.]	0,81 [0,44; 1,50]; 0,507
KEYNOTE 002 ^a	180	11,4 [10,2; k. A.]	181	12,5 [9,7; k. A.]	1,14 [0,82; 1,59] ^c ; 0,440
Gesamt ^d	320		317		1,03 [0,81; 1,32]; 0,792
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^e ; p-Wert ^e
Morbidität (Symptomatik)					
EORTC QLQ-C3^{f, g}					
KEYNOTE 002 ^a					
Dyspnoe	176	51 (29,0)	177	41 (23,2)	1,25 [0,88; 1,78]; 0,247
Fatigue	176	70 (39,8)	177	65 (36,7)	1,08 [0,83; 1,41]; 0,578
Schlaflosigkeit	176	47 (26,7)	177	44 (24,9)	1,07 [0,75; 1,53]; 0,753
Schmerzen	176	44 (25,0)	177	51 (28,8)	0,87 [0,61; 1,23]; 0,532
Appetitverlust	176	41 (23,3)	177	45 (25,4)	0,92 [0,63; 1,32]; 0,683
Diarrhö	176	30 (17,1)	177	32 (18,1)	0,94 [0,60; 1,48]; 0,860
Übelkeit und Erbrechen	176	44 (25,0)	177	28 (15,8)	1,58 [1,03; 2,42]; 0,033
Verstopfung	176	44 (25,0)	177	50 (28,3)	0,89 [0,63; 1,25]; 0,533
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C3^{g, h}					
KEYNOTE 002 ^a					
globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	176	56 (31,8)	177	47 (26,6)	1,20 [0,86; 1,66]; 0,288
emotionale Funktion	176	28 (15,9)	177	36 (20,3)	0,78 [0,50; 1,22]; 0,288
kognitive Funktion	176	48 (27,3)	177	42 (23,7)	1,15 [0,80; 1,64]; 0,532
körperliche Funktion	176	53 (30,1)	177	38 (21,5)	1,40 [0,98; 2,01]; 0,070
Rollenfunktion	176	58 (33,0)	177	59 (33,3)	0,99 [0,74; 1,33]; 0,952
soziale Funktion	176	53 (30,1)	177	44 (24,9)	1,21 [0,86; 1,70]; 0,287

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	2 mg/kg Q3W Pembrolizumab		10 mg/kg Q3W Pembrolizumab		2 mg/kg Q3W vs. 10 mg/kg Q3W
Studie Population	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^e ; p-Wert ^e
Nebenwirkungen					
UE					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	88 (98,9)	84	82 (97,6)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,599
Kohorte D ^b	51	51 (100)	52	51 (98,1)	1,02 [0,97; 1,07]; 0,528
KEYNOTE 002 ^a	178	172 (96,6)	179	178 (99,4)	0,97 [0,94; 1,00]; 0,058
Gesamt ^d	318	311 (97,8)	315	311 (98,7)	1,00 [0,96; 1,03]; 0,825
SUE					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	27 (30,3)	84	33 (39,3)	0,77 [0,51; 1,17]; 0,253
Kohorte D ^b	51	14 (27,5)	52	18 (34,6)	0,79 [0,44; 1,42]; 0,531
KEYNOTE 002 ^a	178	79 (44,4)	179	66 (36,9)	1,20 [0,94; 1,55]; 0,154
Gesamt ^d	318	120 (37,7)	315	117 (37,1)	0,96 [0,69; 1,33]; 0,785
UE CTCAE-Grad ≥ 3					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	37 (41,6)	84	40 (47,6)	0,87 [0,63; 1,22]; 0,531
Kohorte D ^b	51	19 (37,3)	52	22 (42,3)	0,88 [0,55; 1,42]; 0,681
KEYNOTE 002 ^a	178	83 (46,6)	179	79 (44,1)	1,06 [0,84; 1,33]; 0,683
Gesamt ^d	318	139 (43,7)	315	141 (44,8)	0,98 [0,82; 1,17]; 0,804
Abbruch wegen UE					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	5 (5,6)	84	10 (11,9)	0,47 [0,17; 1,32]; 0,148
Kohorte D ^b	51	2 (3,9)	52	5 (9,6)	0,41 [0,08; 2,01]; 0,276
KEYNOTE 002 ^a	178	18 (10,1)	179	26 (14,5)	0,70 [0,40; 1,22]; 0,247
Gesamt ^d	318	25 (7,9)	315	41 (13,0)	0,61 [0,38; 0,98]; 0,042
Abbruch wegen SUE					
KEYNOTE 001					
Kohorte B2 ^a	89	3 (3,4)	84	4 (4,8)	0,71 [0,16; 3,07]; 0,719
Kohorte D ^b	51	2 (3,9)	52	2 (3,8)	1,02 [0,15; 6,97]; >0,999
KEYNOTE 002 ^a	178	15 (8,4)	179	20 (11,2)	0,75 [0,40; 1,43]; 0,529
Gesamt ^d	318	20 (6,3)	315	26 (8,3)	0,77 [0,44; 1,34]; 0,351

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Gegenüberstellung der Ergebnisse von 2 mg/kg KG Pembrolizumab und 10 mg/kg KG Pembrolizumab (Fortsetzung)

a: Vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschritt.
b: Nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten, die aber noch kein Ipilimumab erhalten hatten.
c: eigene Berechnung. Im Studienbericht dargestellt als 10 mg/kg vs. 2 mg/kg: HR 0,88 [0,63; 1,22]
d: eigene Berechnung; Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten – DerSimonian und Laird
e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [36])
f: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
g: Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zu Woche 12; Ersetzung fehlender Werte mittels Multiple Imputation
h: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; Q3W: alle 3 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wollina, Uwe	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?