

IQWiG-Berichte – Nr. 357

**Pembrolizumab –
Addendum zum Auftrag A15-33**

Addendum

Auftrag: A15-56
Version: 1.0
Stand: 14.01.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-56

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Wolfram Groß
- Katrin Nink

Schlagwörter: Pembrolizumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Übersicht der für das Addendum relevanten Daten.....	2
2.2 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten	4
2.2.1 Verzerrungspotenzial.....	4
2.2.2 Ergebnisse.....	4
2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	6
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	8
2.3 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor.....	9
2.3.1 Verzerrungspotenzial.....	9
2.3.2 Ergebnisse.....	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	10
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	12
2.4 Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab bei nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	13
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte und deren Verzerrungspotenzial	13
2.4.2 Ergebnisse.....	13
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	23
3 Literatur	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab.....	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)	7
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (vorbehandelte Patienten).....	8
Tabelle 4: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	10
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor).....	11
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor)	12
Tabelle 7: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	14
Tabelle 8: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	15
Tabelle 9: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	16
Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab.....	17
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab	18
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor)	21
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor).....	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird zum Gesamtüberleben über die drei Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 006; Effektschätzer: Hazard Ratio (HR)	6
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-Wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MA	Meta-Analyse
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.12.2015 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-33 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Diese betreffen Auswertungen zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UE) der Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich vom Pembrolizumab und Ipilimumab für die Fragestellungen 1 und 2 in der Dossierbewertung A15-33. Fragestellung 1 umfasst dabei vorbehandelte Patienten, Fragestellung 2 nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tumor (BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf [Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B]). Im Dossier lagen die Auswertungen lediglich für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 vor [3-5], die nicht als Ganzes für die Dossierbewertung relevant ist. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der durch den pU in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Auswertungen zu UE (Fragestellungen 1 und 2) beauftragt. Darüber hinaus hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorhandenen Daten der Studie KEYNOTE 006 für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (Fragestellung 3) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Übersicht der für das Addendum relevanten Daten

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse zu immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) der Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab vorgelegt, jeweils für die Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten und der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor. Zu immunvermittelten schwerwiegenden UE (SUE) legt der pU keine Ergebnisse vor, obwohl diese im Studienbericht für die Gesamtpopulation ausgewertet wurden.

Immunvermittelte UE sind für die vorliegende Fragestellung aufgrund des Vergleiches von Immuntherapien grundsätzlich relevant und werden daher als spezifische UE gesondert betrachtet. Die Operationalisierung der immunvermittelten UE war in der Studie KEYNOTE 006 a priori geplant und wird als adäquat angesehen. Immunvermittelte UE wurden durch den Prüfarzt eingeschätzt und waren definiert als UE unbekannter Ätiologie, das zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion ist. Immunologische, serologische und histologische Daten (Biopsie) sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

Daten zum Vergleich von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor

Für den Vergleich von Pembrolizumab vs. Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600- mutiertem Tumor lagen Daten aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 006 in Modul 4 des Dossiers zu Pembrolizumab vor.

Der pU hat im Dossier keine Informationsbeschaffung für den Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab bei diesen Patienten durchgeführt. Eine Überprüfung der Studienliste des pU ergab jedoch keinen Hinweis, dass weitere Studien zu diesem Vergleich bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor vorliegen.

Stellenwert der Daten der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006

Aufgrund der in Abschnitt 2.2 der Dossierbewertung A15-33 formulierten Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurden drei verschiedene Patientenpopulationen betrachtet, nämlich vorbehandelte Patienten sowie nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor bzw. mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor. Sowohl für die nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor als auch für einen Teil der vorbehandelten Patienten wurde in der Dossierbewertung A15-33 jeweils eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab herangezogen. Wie oben beschrieben, beinhaltet der Auftrag des G-BA zu dem vorliegenden Addendum auch die Bewertung vom Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei

Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor, für die ebenfalls eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 006 vorliegt. Insgesamt umfassen die 3 beschriebenen Teilpopulationen dieser Studie die gesamte Studienpopulation.

Die Teilpopulationen werden in der Nutzenbewertung separat betrachtet und es werden getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet, da es sich um grundsätzlich unterschiedliche Patientenpopulationen handelt. Es kann jedoch in bestimmten Fällen adäquat sein, die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die jeweilige Teilpopulation zu übertragen, wenn das Ergebnis dieser Teilpopulation im Gegensatz zur Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant und dieser Unterschied in der statistischen Signifikanz nicht darauf zurückzuführen ist, dass in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation unterschiedliche Effekte vorliegen, sondern allein auf den Verlust von statistischer Power durch die geringere Patientenzahl. Letzteres muss aber mit hinreichender Sicherheit gegeben sein.

Im Unterschied zu den üblichen Heterogenitätsuntersuchungen in Meta-Analysen liegt hier eine Äquivalenzfragestellung in strengem Sinne vor. Ein nicht signifikanter Interaktionstest zu $\alpha = 0,2$ allein ist nicht hinreichend, um hieraus eine Aussage im Sinne der Äquivalenz von Effekten abzuleiten und damit zu begründen, dass Aussagen zu einer Teilpopulation durch Heranziehen der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation getroffen werden. So kann es trotz eines nicht signifikanten Interaktionstests zu Situationen kommen, in denen zwischen Teilpopulationen relevant unterschiedliche Effekte existieren.

In Simulationen wurde daher für das vorliegende Addendum überprüft, ob sich das statistisch signifikante Ergebnis beim Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 auf die jeweilige Teilpopulation der vorbehandelten Patienten und der nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor übertragen lässt. Dazu wurde in der Simulation geprüft, wie wahrscheinlich es ist, das jeweils vorliegende Ergebnis zu erhalten, wenn in Wahrheit in der interessierenden Teilpopulation der Studie kein oder ein gegenläufiger Effekt vorhanden ist

Lassen sich die Ergebnisse übertragen, kann das Ergebnis der Gesamtpopulation für die Aussage herangezogen werden, ob für einen Endpunkt ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in diesem Fall nicht quantifizierbar, aber maximal so groß wie das für die Gesamtpopulation.

Diese Betrachtung wird im vorliegenden Addendum für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Eine entsprechende Betrachtung ist auch für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte der Studie KEYNOTE 006 denkbar, bei denen sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse zeigten, in den relevanten Teilpopulationen hingegen nicht. Darauf wurde aber für das vorliegende Addendum verzichtet, da diese aufgrund der Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten in den Teilpopulationen keinen Einfluss auf die jeweilige Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben können. Für die Population der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 1) hat auch die Berücksichtigung der Ergebnisse der

Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zum Gesamtüberleben keine Auswirkungen auf die zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen, weil für andere Endpunkten bereits ein Zusatznutzen mit gleichem Ausmaß und höherer Wahrscheinlichkeit abgeleitet wurde. Für Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor) erübrigt sich eine Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben, weil sich bereits auf Ebene der Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei diesem Endpunkt gezeigt hatte.

Strukturierung der folgenden Abschnitte

Die Bewertung im vorliegenden Addendum ist folgendermaßen aufgebaut. In den Abschnitten 2.2 und 2.3 erfolgt jeweils die aktualisierte Bewertung der Fragestellungen 1 (vorbehandelte Patienten) und 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor) unter Berücksichtigung der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu den immunvermittelten UE sowie der oben beschriebenen Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 beim Endpunkt Gesamtüberleben. In Abschnitt 2.4 erfolgt die Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor.

2.2 Fragestellung 1: vorbehandelte Patienten

Fragestellung 1 betrifft vorbehandelte Patienten. Für diese Population hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie festgelegt. Die Bewertung beruhte auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab. Auf Basis dieser Studie sind Aussagen zu vorbehandelten Patienten möglich, für die Ipilimumab die patientenindividuelle Therapie darstellt.

2.2.1 Verzerrungspotenzial

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu den immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE ≥ 3) sind potenziell hoch verzerrt. Dies ist zum einen, wie für die übrigen in der Dossierbewertung A15-33 betrachteten UE-Endpunkte, auf die potenziell informative Zensierung zurückzuführen. Zum anderen kann aufgrund des Fehlens von Ergebnissen zu immunvermittelten SUE eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

2.2.2 Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten sowie der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 sowie die Ergebnisse zu den immunvermittelten UE für die relevante Teilpopulation dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, vorbehandelte Patienten: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE006					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Teilpopulation: vorbehandelte Patienten	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
Gesamtpopulation	277	n. b. k. A.	278	n. b. [13,9; n. b.] k. A.	0,69 [0,52; 0,91] 0,008
Nebenwirkungen					
immunvermittelte UE	91	8,7 [5,8; n. b.] k. A.	88	n. b. [2,6; n. b.] k. A.	0,72 [0,42; 1,22]; 0,223
immunvermittelte SUE			keine Ergebnisse vorhanden		
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	91	n. b. 5 (5,5)	88	n. b. 11 (12,5)	0,25 [0,07; 0,90]; 0,035
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 systemischer 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 Angabe; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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					

Gesamtüberleben

Auf Basis der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der vorbehandelten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zeigte sich hingegen ein statistisch signifikant längeres Überleben unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Die Simulationen haben gezeigt, dass der statistisch signifikante Effekt der gesamten Studienpopulation auf die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten übertragbar ist. Abbildung 1 zeigt zur Veranschaulichung eine Meta-Analyse über die 3 in diesem Addendum bewerteten Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 006. Insgesamt ist zu erkennen, dass die Effektschätzer alle in einer sehr ähnlichen Größenordnung liegen.

Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Gesamtüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

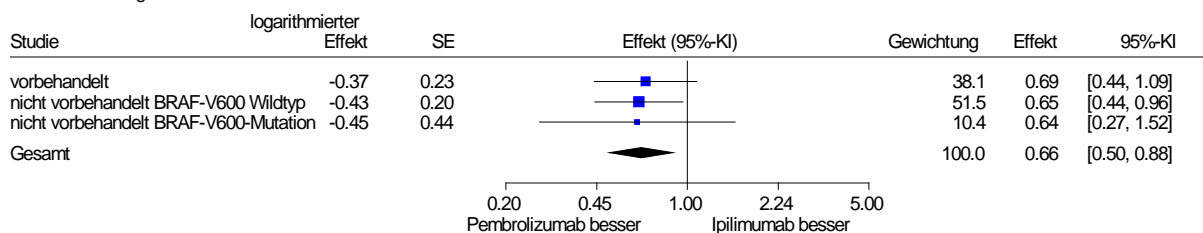


Abbildung 1: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird zum Gesamtüberleben über die drei Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 006; Effektschätzer: Hazard Ratio (HR)

Die erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 führt zu einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Dossierbewertung A15-33 [1]). Es lässt sich nicht abschätzen, ob sich die erhöhte Dosierung zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Zusammenfassend ergibt sich deshalb ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab für vorbehandelte Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Immunvermittelte UE

Für den Endpunkt immunvermittelte UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Für diesen Endpunkt liegt ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 der Dossierbewertung A15-33 und Abschnitt 2.2.2 des vorliegenden Addendums präsentierten Datenlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt.

Tabelle 2: 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	vorbehandelte Patienten: Median: n. b. vs. 14,0 Monate HR: 0,69 [0,44; 1,09] p = 0,112 Gesamtpopulation: Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich
Morbidität		
Siehe Dossierbewertung A15-33	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Siehe Dossierbewertung A15-33	keine statistisch signifikanten Ergebnisse	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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
immunvermittelte UE	Median: 8,7 vs. n. b. HR: 0,72 [0,42; 1,22]; p = 0,223	geringerer / höherer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUE	keine Ergebnisse vorhanden	geringerer / höherer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 2: 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
immunvermittelte schwere UE (CTCAE \geq 3)	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß gering
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die mehr als geringfügig sind.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>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</p>		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (vorbehandelte Patienten)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	-
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 \geq 3])	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: immunvermittelte schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3])	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte. Im Vergleich zur Dossierbewertung A15-33 kommt jeweils ein positiver Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens und in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen hinzu. Bei keinem dieser beiden Effekte übersteigen Wahrscheinlichkeit oder Ausmaß die Gesamtaussage zu vorbehandelten Patienten in der Dossierbewertung A15-33. Daher ergibt sich durch das vorliegende Addendum keine Änderung der Gesamtaussage für vorbehandelte Patienten.

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.

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

Fragestellung 2 betrifft nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Für diese Fragestellung hat der G-BA Dacarbazin und Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU hat im Dossier den Zusatznutzen im Vergleich zu Ipilimumab als Vergleichstherapie abgeleitet.

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu den immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE ≥ 3) sind potenziell hoch verzerrt. Dies ist zum einen, wie für die übrigen in der Dossierbewertung A15-33 betrachteten UE-Endpunkte, auf die potenziell informative Zensierung zurückzuführen. Zum anderen kann aufgrund des Fehlens von Ergebnissen zu immunvermittelten SUE eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

2.3.2 Ergebnisse

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor zu den immunvermittelten UE dargestellt.

Tabelle 4: 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 HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE006					
Nebenwirkungen					
immunvermittelte UE	135	7,1 [5,3; 15,2] 60 (44,4)	122	2,5 [1,5; n. b.] 58 (47,5)	0,48 [0,32; 0,74]; <0,001
immunvermittelte SUE			keine Ergebnisse vorhanden		
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	135	n. b. 16 (11,9)	46	n. b. 17 (13,9)	0,35 [0,14; 0,89]; 0,027
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 systemischer Therapie (ja vs. nein). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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; wt: Wildtyp					

Immunvermittelte UE

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab. Für beide Endpunkte liegt ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 der Dossierbewertung A15-33 und Abschnitt 2.3.2 des vorliegenden Addendums präsentierten Datenlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt.

Tabelle 5: 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		
Siehe Dossierbewertung A15-33	keine statistisch signifikanten Effekte bzw. geringfügige Effekte	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i>		
soziale Funktion	Median: 85,0 vs. 44,0 Tage HR: 0,68 [0,48; 0,95] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
übrige Skalen siehe Dossierbewertung A15-33	keine statistisch signifikanten Effekte	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE; schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Abbruch wegen UE siehe Dossierbewertung A15-33	keine statistisch signifikanten Effekte	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UE	Median: 7,1 vs. 2,5 HR: 0,48 [0,32; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
immunvermittelte SUE	keine Ergebnisse vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)	Median: n. b. vs. n. b. HR 0,35 [0,14; 0,89]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die mehr als geringfügig sind.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>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; wt: wildtyp</p>
--

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: 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 (gesundheitsbezogene Lebensqualität: soziale Funktion)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: immunvermittelte UE)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: immunvermittelte schwere UE)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; wt: Wildtyp	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit aber unterschiedlichen Ausmaßes.

In den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor, in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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 beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab.

2.4 Vergleich von Pembrolizumab und Ipilimumab bei nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte und deren Verzerrungspotenzial

Die eingeschlossenen Endpunkte entsprechen denen, die für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 der Dossierbewertung A15-33 berücksichtigt wurden [1]. Zusätzlich werden immunvermittelte UE (UE, SUE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) als relevante Endpunkte eingeschlossen.

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene findet sich in Abschnitt 2.3.2.2 der Dossierbewertung A15-33. 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 Ergebnisse

Tabelle 7 bis Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab und Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor zusammen.

Tabelle 7: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
KEYNOTE 006					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Teilpopulation: nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-mut Tumor	48	n. b. k. A.	47	n. b. [14,2; n. b.] k. A.	0,64 [0,27; 1,53]; 0,317
Gesamtpopulation	277	n. b. k. A.	278	n. b. [13,9; n. b.] k. A.	0,69 [0,52; 0,91] 0,008
<p>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 systemischer Therapie (ja vs. nein). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; mut: mutiert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; vs.: versus</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen T [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	48	n. b. [84; n. b.] k. A.	45	90 [64; n. b.] k. A.	0,90 [0,47; 1,74]; 0,757
Fatigue	48	43 [23; 86] k. A.	45	42 [22; 84] k. A.	0,84 [0,50; 1,42]; 0,522
Schlaflosigkeit	48	86 [43; n. b.] k. A.	45	n. b. [41; n. b.] k. A.	0,82 [0,45; 1,53]; 0,542
Schmerzen	48	87 [43; n. b.] k. A.	45	43 [23; 85] k. A.	0,53 [0,30; 0,94]; 0,031
Appetitverlust	48	86 [84; n. b.] k. A.	45	90 [42; n. b.] k. A.	0,70 [0,37; 1,31]; 0,258
Diarrhoe	48	n. b. [85; n. b.] k. A.	45	84 [42; n. b.] k. A.	0,51 [0,26; 0,99]; 0,046
Übelkeit und Erbrechen	48	n. b. [84; n. b.] k. A.	45	84 [42; n. b.] k. A.	0,60 [0,33; 1,09]; 0,094
Verstopfung	48	n. b. [84; n. b.] k. A.	45	84 [42; n. b.] k. A.	0,71 [0,39; 1,32]; 0,284
<p>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 systemischer 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</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); 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 Angabe; MNAR: missing not at random; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T: Tage; vs.: versus</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand), mittlere Veränderung zu Woche 12 – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem 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 zu Woche 12 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 006							
Morbidität (Gesundheitszustand)							
EQ-5D VAS ^{b, c}	47	69,5 (27,2)	-0,3 (22,3)	40	71,6 (22,8)	-6,6 (26,5)	5,14 [-5,74; 16,02]; 0,354
<p>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 systemischer 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</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Euroqol-5D; 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</p>							

Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab
	N	Mediane Zeit in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen T [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	48	n. b. [43; n. b.] k. A.	45	84 [41; 90] k. A.	0,57 [0,31; 1,05]; 0,071
emotionale Funktion	48	113 [85; 113] k. A.	45	86 [43; 90] k. A.	0,56 [0,29; 1,12]; 0,100
kognitive Funktion	48	n. b. [43; n. b.] k. A.	45	90 [42; n. b.] k. A.	0,92 [0,49; 1,72]; 0,796
körperliche Funktion	48	n. b. [43; n. b.] k. A.	45	43 [25; n. b.] k. A.	0,61 [0,34; 1,10]; 0,097
Rollenfunktion	48	84 [23; 113] k. A.	45	84 [43; n. b.] k. A.	1,09 [0,62; 1,93]; 0,759
soziale Funktion	48	86 [43; n. b.] k. A.	45	50 [41; n. b.] k. A.	0,69 [0,38; 1,23]; 0,206
<p>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 systemischer 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</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); 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 Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T: Tage; vs.: versus</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor: Pembrolizumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Ipilimumab		Pembrolizumab vs. Ipilimumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten M [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE006					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	48	0,5 [0,1; 0,7] k. A.	46	0,3 [0,1; 0,5] k. A.	–
SUE	48	n. b. k. A.	46	n. b. k. A.	0,52 [0,22; 1,27]; 0,151
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	48	n. b. k. A.	46	n. b. k. A.	0,74 [0,29; 1,90]; 0,530
Abbruch wegen UE	48	n. b. k. A.	46	n. b. k. A.	0,46 [0,11; 1,85]; 0,275
immunvermittelte UE			keine Ergebnisse vorhanden		
immunvermittelte SUE			keine Ergebnisse vorhanden		
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			keine Ergebnisse vorhanden		
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 systemischer Therapie (ja vs. nein). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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					

Mortalität

Gesamtüberleben

Auf Basis der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 006 zeigte sich hingegen ein statistisch signifikant längeres Überleben unter Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Die Simulationen haben gezeigt, dass der statistisch signifikante Effekt der gesamten Studienpopulation auf die Teilpopulation übertragbar ist (siehe Abbildung 1 zur Veranschaulichung der Ähnlichkeit der Effekte)

Die erhöhte Dosierung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 006 führt zu einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Dossierbewertung A15-33 [1]). Es lässt sich nicht abschätzen, ob sich die erhöhte Dosierung zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab auswirkt. Zusammenfassend ergibt sich deshalb ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

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 Schmerzen und Diarrhö zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten jedoch nicht mehr als geringfügig.

Für die übrigen Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie 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 keinen der Endpunkte globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 keinen der Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 präsentierten Datenlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt.

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem 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	Relevante Teilpopulation Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,64 [0,27; 1,53]; p = 0,317 Gesamtpopulation: Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,69 [0,52; 0,91] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich
Morbidität		
<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i>		
Dyspnoe	Median: n. b. vs. 90 Tage HR: 0,90 [0,47; 1,74] p = 0,757	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 43 vs. 42 Tage HR: 0,84 [0,50; 1,42] p = 0,522	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 86 vs. n. b. Tage HR: 0,82 [0,45; 1,53] p = 0,542	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 87 vs. 43 Tage HR: 0,53 [0,30; 0,94] p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Appetitverlust	Median: 86 vs. 90 Tage HR: 0,70 [0,37; 1,31] p = 0,258	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhoe	Median: n. b. vs. 84 Tage HR: 0,51 [0,26; 0,99] p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem 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
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. b. vs. 84 Tage HR: 0,60 [0,33; 1,09] p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: n. b. vs. 84 Tage HR: 0,71 [0,39; 1,32] p = 0,284	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Änderung: -0,3 vs. -6,6 MD: 5,14 [-5,74; 16,02] p = 0,354	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i>		
globaler Gesundheitsstatus	Median: n. b. vs. 84 Tage HR: 0,57 [0,31; 1,05] p = 0,071	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 113 vs. 86 Tage HR: 0,56 [0,29; 1,12] p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: n. b. vs. 90 Tage HR: 0,92 [0,49; 1,72] p = 0,796	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n. b. vs. 43 Tage HR: 0,61 [0,34; 1,10] p = 0,097	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 84 vs. 84 Tage HR: 1,09 [0,62; 1,93] p = 0,0759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 86 vs. 50 Tage HR: 0,69 [0,38; 1,23] p = 0,206	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem 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
Nebenwirkungen		
SUE	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,52 [0,22; 1,27] p = 0,151	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,74 [0,29; 1,90] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. b. vs. n. b. HR: 0,46 [0,11; 1,85] p = 0,275	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UE	keine Ergebnisse vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUE	keine Ergebnisse vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine Ergebnisse vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die mehr als geringfügig sind.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); 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</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	-
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)	

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und dem Ausmaß nicht quantifizierbar (höchstens beträchtlich).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die nicht vorbehandelt sind und deren Tumor eine BRAF-V600-Mutation aufweist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 339: Pembrolizumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (Keytruda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom; nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 14.08.2015 [Zugriff: 29.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-934/2015-08-14_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
4. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (Keytruda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom; mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 14.08.2015 [Zugriff: 29.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-933/2015-08-14_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
5. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (Keytruda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C; fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom; nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 14.08.2015 [Zugriff: 29.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-935/2015-08-14_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.