

## 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III <sup>b</sup> mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2. AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Nutzenbewertung liegt eine relevante Studie (KEYNOTE-054) vor. Die Studie KEYNOTE-054 ist eine noch laufende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Tumorstadium III (nach Version 7 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) mit Lymphknotenbeteiligung eingeschlossen. Davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen, Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm sowie solche mit einem Allgemeinzustand, entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

(ECOG-PS) > 1. Für diese Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor, obwohl sie von der Zulassung umfasst sind.

In die Studie wurden insgesamt 1019 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 514) oder Placebo (N = 505) randomisiert zugeteilt.

Die Studie KEYNOTE-054 gliedert sich in 2 Teile. Teil 1 umfasst die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit, solange bis die Patientin bzw. der Patient gegebenenfalls in Teil 2 der Studie übergeht. Teil 2 der Studie umfasst eine mögliche Behandlung mit Pembrolizumab nach Auftreten eines Rezidivs sowie die daran anschließende Beobachtungszeit. Der pU legt für alle Endpunkte nur Auswertungen zu Teil 1 der Studie vor.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in Teil 1 der Studie erfolgte bis auf die Behandlungsdauer entsprechend der Fachinformation. Die Fachinformation sieht eine maximale Behandlungsdauer von 1 Jahr vor, während in der Studie KEYNOTE-054 die Behandlung für 1 Jahr oder 18 Dosen erfolgte, sodass Patientinnen und Patienten auch länger als ein 1 Jahr behandelt wurden. Aufgrund der vorliegenden Daten zur Behandlungsdauer wird jedoch angenommen, dass dies keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

Während sowie nach der Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten engmaschig auf Rezidive untersucht (siehe den Abschnitt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten im Text). Nach dem Auftreten eines Rezidivs wurden die Patientinnen und Patienten, sowie der behandelnde Arzt bzw. Ärztin entblindet. Diese Patientinnen und Patienten konnten unter bestimmten Voraussetzungen an Teil 2 der Studie teilnehmen und im Rahmen dessen als Folgetherapie Pembrolizumab erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie ist rezidivfreies Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Datenschnitte***

Die Studie KEYNOTE-054 ist aktuell noch laufend. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der 2. Datenschnitt (02.05.2018) herangezogen. Für alle anderen Endpunkte liegen nur Auswertungen zum 1. Datenschnitt (02.10.2017) vor.

Zum 2. Datenschnitt wurde der Großteil der Studienpopulation nur über einen Zeitraum von 1,5-2,75 Jahren für das Auftreten eines Rezidivs beobachtet. Somit ist der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs in der vorliegenden Indikation (3 Jahre nach Primärdiagnose) nicht vollständig abgedeckt. Für den Zeitraum nach Behandlung liegen nur begrenzt Daten vor.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten***

Die in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführten Untersuchungen bilden nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Die Patientinnen und Patienten wurden in der Studie KEYNOTE-054 engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das in der Studie KEYNOTE-054 angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten gewertet wird.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene sowie für die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für alle anderen Ergebnisse der in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Abbruch wegen UEs führen jedoch andere Aspekte dazu, dass nur eine mäßige Ergebnissicherheit vorliegt. Für alle Endpunkte können daher maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Die Studie KEYNOTE-054 ist aktuell noch laufend. Gemäß Studienprotokoll ist keine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgesehen. Eine finale Analyse soll nach insgesamt 380 Todesereignissen erfolgen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (02.10.2017) waren 25 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patientinnen und Patienten im Placeboarm verstorben.

### ***Morbidität***

#### ***Rezidive***

Für den Endpunkt Rezidive (2. Datenschnitt: 02.05.2018) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Das ergänzend dargestellte Ergebnis zum RFS (2. Datenschnitt: 02.05.2018) zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

#### ***Symptomatik***

Für Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)*

Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs*

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

*Spezifische UEs*

▪ Immunvermittelte UEs

Für immunvermittelte UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es liegt jedoch eine Effektmодifikation durch das Merkmal PD-L1 Expressionsstatus vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem negativen PD-L1 Expressionsstatus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit einem positiven PD-L1 Expressionsstatus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

▪ Schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

- SUEs / schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Systemorganklasse [SOC], SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

- UEs: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Mundtrockenheit (bevorzugter Begriff [PT]), Dyspepsie (PT), Appetit vermindert (PT), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT) und Dyspnoe (PT)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Mundtrockenheit (PT), Dyspepsie (PT), Appetit vermindert (PT), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT) und Dyspnoe (PT) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte: Bei schwerwiegenden/ schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Bei nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, zum Teil in Subgruppen,

wobei das Ausmaß bis zu beträchtlich ist. Zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Die negativen Effekte stellen den Vorteil bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III <sup>b</sup> mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion <sup>c</sup>	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: nach AJCC-Klassifikation                      c: Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion. In die Studie KEYNOTE-054 wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen &gt; 1 mm aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Studienpopulation deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen übertragen werden können. Zudem ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm übertragen werden können; nach der aktuellen AJCC 8-Klassifikation können Patientinnen und Patienten, die nach AJCC 7-Klassifikation Stadium IIIA zugeordnet wurden, auch einem anderen Stadium (IIIA oder IIIB oder IIIC) angehören.                      AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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