



IQWiG-Berichte – Nr. 785

Pembrolizumab (Melanom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-29
Version: 1.0
Stand: 27.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-29

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Deborah Ingenhag
- Gertrud Egger
- Klaus Gossens
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pembrolizumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT02362594

Keywords: Pembrolizumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT02362594

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
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 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	45
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	45
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	45
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	46
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	46
2.7.3.2 Studienpool	47
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	47
2.7.4.1 Studiendesign und Population	47
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	48
2.7.4.3 Ergebnisse	50

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	50
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	50
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	57
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	58
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	59
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	59
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	59
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	59
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	60
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	61
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	61
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	61
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	61
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67

3.2.6	Versorgungsanteile	67
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	68
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	68
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	69
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	72
Anhang A – Übersicht zu systemischen Folgetherapien.....		76
Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)		78
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		82
Anhang D – Häufige immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....		92
Anhang E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....		94
Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	12
Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie ^a empfohlenen routinemäßigen Diagnostik	15
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	16
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	18
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	21
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo..	23
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	27
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	29
Tabelle 18: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	35
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten.....	38
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.....	42
Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	43
Tabelle 22: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	68
Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	69

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	70
Tabelle 25: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	76
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	83
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	87
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	88
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo ..	89
Tabelle 30: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	92
Tabelle 31: Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	93
Tabelle 32: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum RFS aus der Studie KEYNOTE-054 zum 2. Datenschnitt (02.05.2018).....	78
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)	78
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017).....	79
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017).....	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Immunvermittelte UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017).....	80
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)	80
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017).....	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal important Difference
MRT	Magnetresonanztomografie
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	rezidivfreies Überleben
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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 Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Dokuments 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 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 ^a
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten ^c
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 ≤ 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 ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 Effektmodifikation 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 ≥ 3)

Für schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 3): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Systemorganklasse [SOC], SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ^c	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 > 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.

2.2 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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten ^c
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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 11.01.2019)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.04.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE-054	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE-054	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung ^c nach vollständiger Resektion ^d . Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.	Pembrolizumab (N = 514) Placebo (N = 505)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung ^e : 1 Jahr oder 18 Dosen oder bis zum Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten einer neuen malignen Erkrankung, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung ^{e, f} : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	134 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Serbien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 07/2015 ^g –laufend Datenschnitte ^h : ▪ 02.10.2017 ▪ 02.05.2018	primär: RFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Nach AJCC-Klassifikation Version 7 [3]. Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>d: Der Zeitpunkt der Resektion durfte nicht mehr als 13 Wochen vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation zurückliegen.</p> <p>e: Angaben beziehen sich nur auf Teil 1 der Studie. Gemäß Studienprotokoll konnten die Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab- bzw. Placeboarm nach Auftreten eines Rezidivs unter bestimmten Voraussetzungen (erneut) Pembrolizumab erhalten (Teil 2 der Studie).</p> <p>f: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben</p> <p>g: Diskrepante Angaben in Modul 5; es ist unklar, ob die 1. Visite der 1. Patientin oder des 1. Patienten am 22.06.2015 oder am 22.07.2015 durchgeführt wurde.</p> <p>h: Ursprünglich war im Studienprotokoll keine Interimsanalyse geplant. Mit der Protokollversion 6.0 wurde eine Interimsanalyse für den Endpunkt RFS nach ~ 330 RFS-Ereignissen eingeführt (1. Datenschnitt: 02.10.2017). Der 2. Datenschnitt zum 02.05.2018 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA für den Endpunkt RFS nachgefordert.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE-054	Pembrolizumab, 200 mg alle 3 Wochen i. v. Infusion	Placebo, alle 3 Wochen i. v. Infusion
Therapieunterbrechungen bis hin zum Therapieabbruch aufgrund von UEs waren erlaubt		
Erlaubte Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ abgeschlossene Strahlentherapie nach Lymphknoten-Dissektion ≤ 13 Wochen nach der Operation und vor Beginn der Studienmedikation ▪ Operation eines Melanoms ▪ vorangegangene Interferon-Behandlung zur Behandlung primärer Melanome mit größerer Tumordicke ohne Lymphknotenbeteiligung 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikörper gegen CTLA4, PD-1, PD-L1 oder PD-L2 ▪ systemische Steroidtherapie oder andere immunsuppressive Therapien ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation 		
Erlaubte Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung 		
Verbotene Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien ▪ immunsuppressive Wirkstoffe, außer zur Behandlung immunvermittelter UEs ▪ systemische Kortikosteroide, außer zur Therapie im Studienverlauf auftretender Endokrinopathien, die eine Hormonersatztherapie erfordern ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage vor der ersten Studienmedikation und während der Studie 		
CTLA4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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] [3]) mit Lymphknotenbeteiligung eingeschlossen. Davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen, Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm sowie solche mit einem Allgemeinzustand, entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) > 1 . Für diese Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor, obwohl sie von der Zulassung umfasst sind [4,5].

Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen, sowie 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 [6].

Weitere Kriterien für den Studieneinschluss waren ein maximaler Zeitraum von 13 Wochen zwischen der letzten Resektion und Beginn der Studienmedikation sowie die Verfügbarkeit von Tumormaterial für die Testung der Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression. Als Vorbehandlung war eine Strahlentherapie nach Lymphknoten-Dissektion erlaubt. Diese musste jedoch vor Beginn der Studienmedikation abgeschlossen sein.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Stadium der Erkrankung (IIIA, IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten] nach AJCC Version 7) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, Australien, Andere).

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 nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Gemäß Fachinformation ist für die adjuvante Melanom-Behandlung eine maximale Dauer von 1 Jahr vorgesehen [4,5]. In der Studie KEYNOTE-054 erfolgte die Behandlung hingegen für 1 Jahr oder 18 Dosen. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass 66 Patientinnen und Patienten (13 %) im Pembrolizumab-Arm und 72 Patientinnen und Patienten (14 %) im Placeboarm 1 Jahr oder länger behandelt wurden. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (02.10.2017) betrug die maximale Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm 15,7 Monate und im Placeboarm 13,9 Monate. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass relativ wenige Patientinnen und Patienten länger als 1 Jahr behandelt wurden, sodass sich hierdurch keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung ergeben.

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. Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm konnten nur dann Pembrolizumab als Folgetherapie erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv in einem Zeitraum von > 6 Monaten nach Ende der adjuvanten Behandlung auftrat. Für Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm galten diese Einschränkungen nicht.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (02.10.2017) waren 1 Patientin oder Patient (0,2 %) aus dem Pembrolizumab-Arm und 109 Patientinnen und Patienten (21,6 %) aus dem Placeboarm in Teil 2 der Studie übergegangen. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (02.05.2018) liegen hierzu keine Angaben vor. Zu diesem Zeitpunkt hatten insgesamt 107 Patientinnen und Patienten (20,8 %) im Pembrolizumab-Arm und 220 Patientinnen und Patienten (43,6 %) im Placeboarm eine Folgetherapie erhalten. Im Placeboarm bestand der Großteil der Folgetherapien aus einem Anti-PD1 / Anti-PD-L1-Antikörper (152 bzw. 30,1 %, davon 147 bzw. 29,1 % Pembrolizumab). Im Pembrolizumab-Arm verteilte sich der Großteil der Folgetherapien gleichmäßig über eine Behandlung mit einem Anti-CTLA4-Antikörper (30 bzw. 5,8 %), einem BRAF-Inhibitor (25 bzw. 4,9 %), einem Anti-PD-1 / Anti-PD-L1-Antikörper (20 bzw. 3,9 %) und einem MEK-Inhibitor (11 bzw. 2,1 %). Eine detaillierte Auflistung der systemischen Folgetherapien findet sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Angaben zu lokalen Folgetherapien wie Resektion und Radiotherapie liegen nicht vor.

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

Datenschnitte

Der pU legt im Dossier 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 02.10.2017
- 2. Datenschnitt: 02.05.2018 (für die Endpunkte RFS und Zeit bis zur 1. Folgetherapie)

Die Studie KEYNOTE-054 ist aktuell noch laufend. Ursprünglich war im Studienprotokoll keine Interimsanalyse vorgesehen. Mit der Protokollversion 6.0 (vom 02.10.2017) wurde eine Interimsanalyse für den Endpunkt RFS nach ~ 330 RFS-Ereignissen eingeführt (1. Datenschnitt: 02.10.2017). Der 2. Datenschnitt zum 02.05.2018 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) für den Endpunkt RFS nachgefordert.

Zum 2. Datenschnitt wurde der Großteil der Studienpopulation nur über einen Zeitraum von 1,5 bis 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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die

Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst [7].

Gemäß S3-Leitlinie soll die Nachsorge risikoadaptiert erfolgen, d. h. unter Berücksichtigung von Faktoren wie Zeit seit der Primärdiagnose und Krankheitsstadium nach AJCC. Dabei empfiehlt die S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der vorliegenden Bewertung zur Früherkennung von Rezidiven neben einer regelmäßigen gezielten Selbstuntersuchung die in Tabelle 8 dargestellten diagnostischen Untersuchungen.

Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie^a empfohlenen routinemäßigen Diagnostik

Untersuchung	Zeit seit der Primärdiagnose		
	Jahr 1–3	Jahr 4 + 5	Jahr 6–10
Körperliche Untersuchung	alle 3 Monate	alle 3 Monate	alle 6 Monate
Bildgebende Untersuchungen ^b	alle 6 Monate	- ^c	- ^c
Lymphknotenultraschall	alle 3 Monate	alle 6 Monate	- ^c
Tumormarker S100B	alle 3 Monate	alle 6 Monate	- ^c

a: siehe Referenz [7]
 b: Schnittbildgebung (CT oder MRT)
 c: keine allgemeine Empfehlung für routinemäßige Durchführung angegeben
 CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten in der Studie KEYNOTE-054

Der Vergleichsarm der Studie KEYNOTE-054 stellt eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten dar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Folgende Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. Erkennung von Rezidiven wurden in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung
- Computertomografie (CT) und / oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs; ggf. CT / MRT des Halsbereichs (bei primären Melanomen im Kopf- / Halsbereich); weitere CT und / oder MRT gemäß klinischer Indikation
- Histologische / zytologische Untersuchung bei Verdacht auf ein Rezidiv

Die körperliche Untersuchung wurde während der Behandlung alle 6 Wochen, danach alle 12 Wochen bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Ein CT / MRT des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs wurde in den ersten beiden Jahren alle 12 Wochen, in Jahr 3-5 alle 6 Monate und danach jährlich bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Subkutane Metastasen und Lymphknoten-Metastasen sollten mittels Ultraschall dokumentiert werden. Ein histologischer / zytologischer Nachweis sollte für jedes Rezidiv, Hirnmetastasen

ausgenommen, erfolgen. Nach dem Auftreten eines Rezidivs wurden nur Patientinnen und Patienten, die in Teil 2 der Studie übergegangen waren, systematisch weiter auf eine Krankheitsprogression / 2. Rezidiv hin untersucht. Bei den anderen Patientinnen und Patienten sollten Folgetherapien und nachfolgender Krankheitsstatus erfragt werden.

Die in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführten Untersuchungen bilden zwar nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Dennoch wurden die Patientinnen und Patienten 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 oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE-054	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 12 Wochen ab dem Ende der adjuvanten Therapie oder dem Auftreten eines Rezidivs bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende
Morbidität RFS	alle 12 Wochen in den ersten beiden Jahren, danach alle 6 Monate für 3 Jahre, dann jährlich bis zum Rezidiv, Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	alle 12 Wochen für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	alle 12 Wochen für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	alle 12 Wochen für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre
Nebenwirkungen UEs	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
SUEs	bis zu 90 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende oder bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch bei Beginn einer neuen Krebstherapie
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtung von Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sollte in der Studie KEYNOTE-054 zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, aber bis 4 Jahre nach Randomisierung erfolgen. Jedoch legt der pU nur Auswertungen zu Teil 1 der Studie vor, sodass vorliegende Erhebungen aus Teil 2 der Studie und somit Erhebungen zu einem längeren Beobachtungszeitraum in der Auswertung des pU unberücksichtigt bleiben (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Die Beobachtungszeiten für Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bei unerwünschten Ereignissen [UEs] bzw. 90 Tage bei schwerwiegenden UEs [SUEs]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Pembrolizumab	Placebo ^a
Charakteristika		
Kategorie		
KEYNOTE-054	N = 514	N = 505
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (14)	54 (14)
< 50, n (%)	193 (38)	186 (37)
50–64, n (%)	196 (38)	193 (38)
65–74, n (%)	97 (19)	98 (19)
≥ 75, n (%)	28 (5)	28 (6)
Geschlecht [w / m], %	37 / 63	40 / 60
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	38 (7)	37 (7)
Europa	341 (66)	336 (67)
Australien/ Neuseeland	111 (22)	112 (22)
Andere	24 (5)	20 (4)
Krankheitsstadium nach AJCC 7-Klassifikation ^b , n (%)		
IIIA	80 (16)	80 (16)
IIIB	237 (46)	230 (46)
IIIC (1-3 positive Lymphknoten)	95 (18)	93 (18)
IIIC (≥ 4 positive Lymphknoten)	102 (20)	102 (20)
PD-L1 Expressionsstatus ^c , n (%)		
positiv	428 (83)	425 (84)
negativ	59 (11)	57 (11)
unbekannt	27 (5)	23 (5)
BRAF-Mutationsstatus, n (%)		
positiv	245 (48)	262 (52)
negativ	233 (45)	214 (42)
unbekannt	36 (7)	29 (6)
ECOG-PS, n (%)		
0	485 (94)	475 (94)
1	29 (6)	30 (6)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	k. A. ^d	k. A. ^d
Therapieabbruch, n (%)	209 (41) ^e	204 (40) ^f
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: Angaben zur Stadieneinteilung nach AJCC 8-Klassifikation liegen nicht vor.</p> <p>c: Als PD-L1 positiv wurden Proben erachtet, bei denen die Membranfärbung mittels IHC der Tumor-, sowie Tumor-assoziiertes Immunzellen ≥ 1 % betrug.</p> <p>d: Gemäß Studienprotokoll durfte der Zeitpunkt der letzten Resektion nicht mehr als 13 Wochen vor der 1. Studienmedikation zurückliegen.</p> <p>e: Die beiden häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch im Pembrolizumab-Arm waren das Auftreten von Rezidiven bei 110 (21,4 %) bzw. das Auftreten von UEs bei 70 (13,6 %) der Patientinnen und Patienten.</p> <p>f: Die beiden häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch im Placeboarm waren das Auftreten von Rezidiven bei 180 (35,6 %) bzw. das Auftreten von UEs bei 11 (2,2 %) der Patientinnen und Patienten.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcomaisoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-RAF); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC: Immunhistochemie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 54 Jahre alt und in der Mehrheit männlich. Entsprechend der zu dem Zeitpunkt der Randomisierung gültigen AJCC-Klassifikation Version 7 [3] ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Demnach befanden sich zum Zeitpunkt vor der Resektion 16 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA, 46 % im Stadium IIIB, 18 % im Stadium IIIC (1-3 positive Lymphknoten) und 20 % im Stadium IIIC (≥ 4 positive Lymphknoten). Angaben zur Verteilung entsprechend der aktuellen AJCC 8-Klassifikation [6] liegen nicht vor. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (94 %) hatte einen ECOG-PS von 0 zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch in den beiden Behandlungsarmen ist vergleichbar. Dabei haben im Pembrolizumab-Arm 21,4 % der Patientinnen und Patienten wegen eines Rezidivs und 13,6 % wegen UEs die Therapie abgebrochen, während im Placeboarm 35,6 % der Patientinnen und Patienten aufgrund eines Rezidivs und 2,2 % wegen UEs die Therapie abgebrochen haben.

Angaben zur Vergleichbarkeit der Krankheitsdauer, sowie Anzahl der Studienabbrecher zwischen den beiden Behandlungsarmen liegen nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

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

Studie	Pembrolizumab	Placebo ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE-054	N = 509	N = 502
Behandlungsdauer [Tage] (1. Datenschnitt: 02.10.2017)		
Median [Min; Max]	357 [1; 478]	357 [1; 424]
Mittelwert (SD)	282 (120)	275 (123)
Beobachtungsdauer [Tage]		
Rezidive ^b (2. Datenschnitt: 02.05.2018)	k. A.	k. A.
Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 02.10.2017)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 02.10.2017)		
UEs		
Median [Min; Max]	375 [21; 780]	387 [21; 448]
Mittelwert (SD)	290 (128)	304 (124)
SUEs		
Median [Min; Max]	393 [21; 900]	418 [21; 508]
Mittelwert (SD)	335 (132)	347 (131)
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)		
b: Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 02.10.2017 betrug die Beobachtungsdauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod bzw. Datenschnitt im Median [Min; Max]: 16,0 [4,4; 25,3] Monate im Pembrolizumab-Arm und 16,0 [2,5; 24,7] Monate im Placeboarm. Der Mittelwert (SD) betrug: 16,3 (3,3) Monate im Pembrolizumab-Arm und 16,2 (3,4) Monate im Placeboarm.		
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Studienpopulation wie behandelt (Zuordnung nach tatsächlich erhaltener Studienmedikation); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

In den beiden Behandlungsarmen wurden die Patientinnen und Patienten im Median 357 Tage behandelt. Es zeigen sich geringe Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen. Angaben zur Beobachtungsdauer für die Endpunkte Rezidive (2. Datenschnitt: 02.05.2018), Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 02.10.2017 betrug die Beobachtungsdauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod bzw. Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen im Median 16,0 Monate.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE-054	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-054 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs

- schwerwiegende immunvermittelte UEs
- schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) zusätzlich die Zeit bis zur 1. Folgetherapie als Endpunkt heranzieht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Rezidive Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2), während der pU eine Ereigniszeitanalyse (RFS) betrachtet. Neben immunvermittelten UEs, schwerwiegenden immunvermittelten UEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zieht der pU keine weiteren spezifischen UEs heran.

In seinem Dossier legt der pU für alle Endpunkte, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, Auswertungen zum 1. Datenschnitt vor. Für den Endpunkt Rezidive liegen im Dossier sowohl Ergebnisse zum 1. Datenschnitt als auch zum 2. Datenschnitt vor (siehe Abschnitt 2.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und da zu diesem Zeitpunkt die Anzahl der beobachteten Ereignisse in etwa der ursprünglich für die finale Auswertung zu Rezidiven geplanten Ereigniszahl entsprach der 2. Datenschnitt herangezogen. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden die vorliegenden Auswertungen zum 1. Datenschnitt herangezogen. Für die übrigen Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Schwerwiegende immunvermittelte UEs	Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b	
KEYNOTE-054	nein ^c	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastasen oder Tod jedweder Ursache (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Mundtrockenheit (PT, UE), Dyspepsie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE), Dyspnoe (PT, UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]).

c: zum Zeitpunkt des 1. und des 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

d: Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Schwerwiegende immunvermittelte UEs	Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	weitere spezifische UEs ^b
KEYNOTE-054	N	– ^c	N	– ^d	– ^d	– ^d	H ^e	H ^e	N	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e

a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase oder Tod jedweder Ursache (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Mundtrockenheit (PT, UE), Dyspepsie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE), Dyspnoe (PT, UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]).
c: zum Zeitpunkt des 1. und des 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
d: Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.
e: unvollständige Beobachtungen mit potenziell verzerrendem Einfluss
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für das Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des 1. und des 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für den Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, sowie zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über die Symptomskalen bzw. die Funktionsskalen und die Skala globaler Gesundheitsstatus des Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive, wird das Verzerrungspotenzial in Übereinstimmung mit dem pU, der hierfür jedoch die Ereigniszeitanalyse betrachtet, als niedrig eingestuft. Es führen jedoch andere Aspekte dazu, dass für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt

nur eine mäßige Ergebnissicherheit und damit maximal ein Anhaltspunkt vergeben werden kann (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).

Für die Auswertungen zu allen Endpunkten zu Nebenwirkungen wird, bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs, abweichend vom pU, das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen mit potenziell verzerrendem Einfluss als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Neben immunvermittelten UEs betrachtet der pU keine weiteren spezifischen UEs und bewertet daher auch nicht ihr Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B. Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs ist in Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der häufigen immunvermittelten UEs und aller schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE-054					
Morbidity (2. Datenschnitt: 02.05.2018)					
Rezidive ^{b, c}	514	158 (30,7)	505	246 (48,7)	0,63 [0,54; 0,74] ^d < 0,001 ^e
lokales / regionales Rezidiv	514	59 (11,5)	505	83 (16,4)	– ^f
Fernmetastasen	514	88 (17,1)	505	138 (27,3)	– ^f
lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen ^g	514	9 (1,8)	505	24 (4,8)	– ^f
Tod	514	2 (0,4)	505	1 (0,2)	– ^f
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
ergänzend dargestellt:					
RFS	514	n. e. 158 (30,7)	505	21,7 [17,1; n. b.] 246 (48,7)	0,56 [0,44; 0,72] ^h < 0,001 ^{h, i}
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase oder Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftrat (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2); die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>c: Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 02.10.2017 hatten 135 Patientinnen und Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und 216 Patientinnen und Patienten (42,8 %) im Placeboarm ein Rezidiv: RR [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 0,61 [0,51; 0,73]; < 0,001.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])</p> <p>f: Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.</p> <p>g: Patientinnen und Patienten hatten zeitgleich (Diagnosezeitraum innerhalb von 30 Tagen) ein lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen.</p> <p>h: Effektschätzung HR und 95 %-Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA [Metastasen > 1 mm], IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten]) zum Zeitpunkt der Randomisierung.</p> <p>i: Wald-p-Wert</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: Rezidivfreies Überleben; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE-054					
Mortalität					
Gesamtüberleben	zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant ^b				
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	keine verwertbaren Auswertungen ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus	keine verwertbaren Auswertungen ^c				
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 02.10.2017)					
UEs (ergänzend dargestellt)	509	0,7 [0,7; 0,8] 475 (93,3)	502	0,8 [0,7; 0,9] 453 (90,2)	–
SUEs	509	n. e. 128 (25,1)	502	n. e. 82 (16,3)	1,56 [1,18; 2,06] ^d 0,002 ^{d,e}
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. [14,0; n. b.] 158 (31,0)	502	n. e. 96 (19,1)	1,66 [1,29; 2,14] ^d < 0,001 ^{d,e}
Abbruch wegen UEs	509	n. e. 70 (13,8)	502	n. e. 18 (3,6)	3,78 [2,25; 6,34] ^d < 0,001 ^{d,e}
immunvermittelte UEs	509	n. e. [13,9; n. b.] 173 (34,0)	502	n. e. 38 (7,6)	5,15 [3,63; 7,32] ^d < 0,001 ^{d,e}
schwerwiegende immunvermittelte UEs	509	n. e. 42 (8,3)	502	n. e. 3 (0,6)	14,00 [4,34; 45,15] ^d < 0,001 ^{d,e}
schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 36 (7,1)	502	n. e. 3 (0,6)	11,74 [3,62; 38,12] ^d < 0,001 ^{d,e}

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>d: Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Wald-p-Wert</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
KEYNOTE-054					
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 02.10.2017)					
Spezifische UEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	509	225 (44,2)	502	167 (33,3)	1,33 [1,13; 1,56] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	509	272 (53,4)	502	198 (39,4)	1,35 [1,18; 1,55] < 0,001
Mundtrockenheit (PT, UE)	509	30 (5,9)	502	10 (2,0)	2,96 [1,46; 5,99] 0,001
Dyspepsie (PT, UE)	509	19 (3,7)	502	6 (1,2)	3,12 [1,26; 7,76] 0,010
Appetit vermindert (PT, UE)	509	36 (7,1)	502	13 (2,6)	2,73 [1,47; 5,09] < 0,001
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)	509	23 (4,5)	502	8 (1,6)	2,84 [1,28; 6,28] 0,007
Dyspnoe (PT, UE)	509	46 (9,0)	502	25 (5,0)	1,81 [1,13; 2,91] 0,012
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	509	11 (2,2)	502	0 (0)	22,68 [1,34; 383,91] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	509	26 (5,1)	502	10 (2,0)	2,56 [1,25; 5,26] 0,008
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE- Grad ≥ 3])	509	10 (2,0)	502	2 (0,4)	4,93 [1,09; 22,39] 0,022

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe die Abschnitte 2.4.2, 2.7.4.2 und 2.7.4.3.3).

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Hierfür zieht der pU jedoch die Ereigniszeitanalyse heran und betrachtet die Auswertungen zum 1. und 2. Datenschnitt gemeinsam.

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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet, hierfür jedoch die Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung heranzieht.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet, hierfür jedoch die Auswertungen der Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte heranzieht.

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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet, hierfür jedoch die Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung heranzieht.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

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 Effektmodifikation 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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet, wobei er jedoch Subgruppenanalysen unberücksichtigt lässt.

Schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

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

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben immunvermittelten UEs, schwerwiegenden immunvermittelten UEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine weiteren spezifischen UEs heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Europa; Nordamerika; Australien und Neuseeland; Andere)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC [1-3 positive Lymphknoten]; IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten] entsprechend der AJCC 7-Klassifikation)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC; IIID entsprechend der AJCC 8-Klassifikation)
- BRAF-Mutationsstatus (positiv; negativ)
- PD-L1-Expressionsstatus (positiv; negativ)

Die genannten Merkmale mit den entsprechenden Subgruppen waren alle a priori im Studienprotokoll festgelegt: Geschlecht, Alter, BRAF- und PD-L1 Expressionsstatus sollten als mögliche prognostische Faktoren für die Endpunkte RFS und Gesamtüberleben untersucht werden. Bei den Merkmalen geografische Region und Krankheitsstadium nach AJCC 7-Klassifikation handelt es sich um die beiden Stratifizierungsfaktoren der Studie KEYNOTE-054. In der Studie erfolgte die Stratifizierung für die geografische Region nach folgender Aufteilung: Europa, Nordamerika, Australien, Andere. Der pU betrachtet jedoch folgende Subgruppen: Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland, Andere. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU vorgelegte Subgruppenanalyse herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für das Merkmal Krankheitsstadium sowohl Subgruppenanalysen nach der zum Zeitpunkt der Studienplanung aktuellen AJCC 7-Klassifikation [3] als auch nach der derzeit aktuellen AJCC 8-Klassifikation als relevant erachtet [6]. Nach der neuen AJCC 8-Klassifikation werden Patientinnen und Patienten

teilweise anderen Stadien (IIIA-C) als nach der AJCC 7-Klassifikation zugeordnet, zudem ist Stadium IIID neu hinzugekommen [6].

Für den Endpunkt Rezidive liegen im Dossier nur Subgruppenanalysen zu der vom pU betrachteten Ereigniszeitanalyse (RFS) vor. Daher werden Subgruppenanalysen bezüglich der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv selbst berechnet. Angaben hierzu lagen nur für den 1. Datenschnitt (02.10.2017) und hier nur für die Merkmale Geschlecht, geografische Region, Krankheitsstadium nach AJCC 7-Klassifikation, BRAF-Mutationsstatus und PD-L1 Expressionsstatus vor.

Im Dossier liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs, schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Subgruppenanalysen für die Merkmale Geschlecht, geografische Region, Krankheitsstadium nach AJCC 7-Klassifikation, BRAF-Mutationsstatus und PD-L1-Expressionsstatus vor. Für die weiteren in der Nutzenbewertung herangezogenen spezifischen UEs liegen für keine der genannten Merkmale Subgruppenanalysen vor.

Für das Subgruppenmerkmal Alter liegen nach den a priori definierten Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre für keinen der Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Der pU betrachtet stattdessen post hoc folgende Subgruppen: < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre. Eine Begründung hierfür liefert der pU nicht.

Für das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium nach AJCC 8-Klassifikation liegen für keinen der Endpunkte Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 18: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^{b, c}
KEYNOTE-054						
Nebenwirkungen						
Immunvermittelte UEs						
PD-L1-Expressionsstatus ^d						
positiv	423	n. e. [13,90; n. b.] 151 (35,7)	423	n. e. 28 (6,6)	6,30 [4,21; 9,43]	< 0,001
negativ	59	n. e. 15 (25,4)	57	n. e. 9 (15,8)	1,54 [0,68; 3,53]	0,303
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^e
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)						
b: Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate						
c: Wald-p-Wert						
d: Als PD-L1 positiv wurden Proben erachtet, bei denen die Membranfärbung mittels IHC der Tumor-, sowie Tumor-assoziiertes Immunzellen ≥ 1 % betrug.						
e: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für immunvermittelte UEs durch das Merkmal PD-L1 Expressionsstatus.

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem positiven PD-L1 Expressionsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Für Patientinnen und Patienten mit einem negativen PD-L1 Expressionsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insoweit ab, als dass dieser Subgruppenanalysen unberücksichtigt lässt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive wird als schwer / schwerwiegend angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen wird der Tod als Rezidivereignis gewertet.

Abbruch wegen UEs

Der Großteil der UEs, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, sind nicht schwerwiegend. Angaben zum Schweregrad nach CTCAE-Klassifikation liegen nicht vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

spezifische UEs

Die Endpunkte immunvermittelte UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Mundtrockenheit (PT, UE), Dyspepsie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems

(PT, UE) und Dyspnoe (PT, UE) werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da jeweils der Großteil der UEs nicht schwerwiegend / nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) war.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	30,7 % vs. 48,7 % RR: 0,63 [0,54; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	keine verwertbaren Auswertungen ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus	keine verwertbaren Auswertungen ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,56 [1,18; 2,06] HR: 0,64 [0,49; 0,85] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [1,29; 2,14] HR: 0,60 [0,47; 0,78] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,78 [2,25; 6,34] HR: 0,26 [0,16; 0,44] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
immunvermittelte UEs PD-L1 Expressionsstatus positiv	n. e. vs. n. e. HR: 6,30 [4,21; 9,43] HR: 0,16 [0,11; 0,24] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
negativ	n. e. vs. n. e. HR: 1,54 [0,68; 3,53]; p = 0,303	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende immunvermittelte UEs	n. e. vs. n. e. HR: 14,00 [4,34; 45,15] HR: 0,07 [0,02; 0,23] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 11,74 [3,62; 38,12] HR: 0,09 [0,03; 0,28] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	44,2 % vs. 33,3 % RR: 1,33 [1,13; 1,56] RR: 0,75 [0,64; 0,88] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	53,4 % vs. 39,4 % RR: 1,35 [1,18; 1,55] RR: 0,74 [0,65; 0,85] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Mundtrockenheit (PT, UE)	5,9 % vs. 2,0 % RR: 2,96 [1,46; 5,99] RR: 0,34 [0,17; 0,68] ^e p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Dyspepsie (PT, UE)	3,7 % vs. 1,2 % RR: 3,12 [1,26; 7,76] RR: 0,32 [0,13; 0,79] ^e p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UE)	7,1 % vs. 2,6 % RR: 2,73 [1,47; 5,09] RR: 0,37 [0,20; 0,68] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)	4,5 % vs. 1,6 % RR: 2,84 [1,28; 6,28] RR: 0,35 [0,16; 0,78] ^e p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe (PT, UE)	9,0 % vs. 5,0 % RR: 1,81 [1,13; 2,91] RR: 0,55 [0,34; 0,88] ^e p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	2,2 % vs. 0 % RR: 22,68 [1,34; 383,91] RR: 0,04 [0,003; 0,746] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	5,1 % vs. 2,0 % RR: 2,56 [1,25; 5,26] RR: 0,39 [0,19; 0,80] ^e p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE- Grad ≥ 3])	2,0 % vs. 0,4 % RR: 4,93 [1,09; 22,39] RR: 0,20 [0,04; 0,92] ^e p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: zum Zeitpunkt des 1. und des 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
d: Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.
e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	<p>Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	<p>Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunvermittelte UEs: <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 Expressionsstatus positiv: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Mundtrockenheit (PT, UE), Dyspepsie (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Dyspnoe (PT, UE): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
<p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p>	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>	

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 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ^c	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 [4,5]. In die Studie KEYNOTE-054 wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der stattdessen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

KEYNOTE-054

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789-1801.

Merck Sharp & Dohme. Adjuvante Immuntherapie mit monoklonalen Anti-PD-1-Antikörpern Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Placebo nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms im Stadium III: eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie der EORTC-Melanomgruppe. [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 02.10.2015 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00008771>.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594>.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02362594>.

Merck Sharp & Dohme. Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 11.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37.

Merck Sharp & Dohme. Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group: study MK-3475-054/KEYNOTE-054; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group: study MK-3475-054/KEYNOTE-054; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung und folgt damit dem G-BA. Das Beobachtende Abwarten sieht der pU mit der Gabe von Placebo im Vergleichsarm als adäquat abgebildet an.

Das Vorgehen zur Erfassung von Rezidiven in der KEYNOTE-054-Studie wird als ausreichende Annäherung an eine geeignete Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet. Eine Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE-054 findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zu ermitteln.

Zur Dauer der Intervention führt der pU aus, dass die Patientinnen und Patienten bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt die Zulassung die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch auf eine maximale Dauer von bis zu 1 Jahr (siehe Abschnitt 2.3.2).

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU aus, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich sei.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend sachgerecht. Die Prüfung der Behandlungsdauer, sowie die Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE-054 findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die vom pU angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet relevante Studien zu identifizieren. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus

seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (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

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von randomisiert kontrollierten Studien (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 geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.3.1.1, 4.3.3.2.1, 4.3.3.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion umfasst die Studie KEYNOTE-054.

Die Studie KEYNOTE-054 ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 kommentiert.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2).

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, dass das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt wird. Der Patientenfluss soll gemäß CONSORT-Flowchart dargestellt werden. Diese Angabe ist korrekt.

Das Design der Studie KEYNOTE-054 ist hinreichend beschrieben. Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Placebogabe im Kontrollarm vollständig abgebildet sei. Dies ist nicht sachgerecht. Die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, sowie deren Umsetzung in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE-054 ist in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Population

Der pU benennt Merkmale, anhand derer er die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation charakterisiert. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben; beispielsweise sind Angaben zum TNM-Staging bereits in der AJCC-Klassifikation abgebildet. Die Angaben des pU werden um Angaben zur Anzahl der Therapieabbrecher ergänzt. Angaben zum Krankheitsstadium nach der aktuell gültigen Version 8 der AJCC-Klassifikation, zur Anzahl der Studienabbrecher, sowie zum Zeitraum der Krankheitsdauer liegen jedoch nicht vor.

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 > 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung kann daher keine Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen, sowie für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm getroffen werden; 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 [6].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der pU führt weiter aus, dass sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab zeige.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Der pU adressiert auch nicht, in wieweit die Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen, sowie auf Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm übertragbar sind, da diese von der Studie KEYNOTE-054 ausgeschlossen waren.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er verweist auf den Anhang 4-F des Moduls 4 A des Dossiers und die von ihm zur Bewertung des Verzerrungspotenzials betrachteten Aspekte in den dortigen Fragebogen. Dem wird zugestimmt.

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

Endpunktübergreifend bewertet der pU das Verzerrungspotenzial mit niedrig. Dem wird zugestimmt.

Für das Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des 1. und des 2. Datenschnitts keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für den Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, sowie für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über die Symptomskalen bzw. die Funktionsskalen und die Skala globaler Gesundheitsstatus des Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Der pU zieht, um die Rezidive zu beurteilen, eine Ereigniszeitanalyse heran und vergibt für die entsprechenden Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv betrachtet und das relative Risiko (RR) herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für die Ergebnisse aus dieser Auswertung ergibt sich ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial. Es führen jedoch andere Aspekte dazu, dass für den Endpunkt Rezidive nur eine mäßige Ergebnissicherheit und damit maximal ein Anhaltspunkt für diesen Endpunkt vergeben werden kann (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).

Der pU legt für alle in Modul 4 A dargestellten Endpunkte zu Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor und bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Einschätzung des pU wird nur für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zugestimmt. Für alle anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte zu Nebenwirkungen, wird für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial vergeben. Dies wird nachfolgend begründet: Wenn eine Patientin oder ein Patient aufgrund eines Rezidivs die Therapie abbrach, wurde die Beobachtung von Nebenwirkungen in Teil 1 der Studie beendet (siehe Tabelle 9). Im Pembrolizumab-Arm haben insgesamt 41 % und im Placeboarm insgesamt 40 % der Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen. Betrachtet man die Gründe hierfür, so brachen im Pembrolizumab-Arm 21,4 % der Patientinnen und Patienten aufgrund eines Rezidivs und 13,6 % aufgrund von UEs die Therapie vorzeitig ab. Im Placeboarm dagegen brachen 35,6 % der Patientinnen und Patienten aufgrund eines Rezidivs und 2,2 % aufgrund von UEs die Therapie vorzeitig ab. Bei Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten von Rezidiven und UE-Ereignissen, kann dadurch die Beobachtung von UE-Ereignissen verändert werden. Zudem ist dies im Vergleich in deutlich stärkerem Umfang im Placeboarm möglich. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Modellwahl bei Ereigniszeitanalysen

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium und Region. In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2.3 beschreibt der pU das für alle Ereigniszeitanalysen in Modul 4 A verwendete Cox-Proportional-Hazards-Modell, welches allein nach Krankheitsstadium stratifiziert ist. Diese Art der Auswertung war zwar für die Endpunkte RFS und Gesamtüberleben im Studienprotokoll so festgelegt, jedoch findet sich keine Begründung warum nicht auch nach Region stratifiziert wurde.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4, 2 Sensitivitätsanalysen zum RFS. In diesen Sensitivitätsanalysen wird auf verschiedene Art mit Zensierungen bei der Berechnung des rezidivfreien Überlebens umgegangen. Zwischen den Ergebnissen der Hauptanalyse und der beiden Sensitivitätsanalysen ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede für das vom pU betrachtete RFS. Im Hinblick auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv kommt im Vergleich zur Hauptanalyse lediglich in der 2. Sensitivitätsanalyse 1 Ereignis im Placeboarm hinzu.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, jedoch Auswertung zum 1. und 2. Datenschnitt nicht geplant

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie KEYNOTE-054 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jedweder Ursache.

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 (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv): eingeschlossen
- RFS: nicht eingeschlossen, aber ergänzend dargestellt

Der pU legt Ereigniszeitanalysen zum RFS vor. In der Studie KEYNOTE-054 ist RFS operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Rezidiv oder Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftritt. Als Rezidiv werden folgende Ereignisse gewertet:

- lokales Rezidiv
- regionales Rezidiv
- Fernmetastase

Im Hinblick auf die Patientenrelevanz des Endpunkts RFS verweist der pU auf den G-BA Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Pertuzumab im Anwendungsgebiet der adjuvanten Brustkrebsbehandlung: Das Auftreten eines Rezidivs zeige, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war [10]. Weiterhin führt der pU an, dass eine Melanom-Erkrankung und das hohe Rezidivrisiko eine enorme psychische Belastung für die Patientinnen und Patienten darstelle. Zusätzlich adressiert der pU jeweils die Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten des Endpunkts Rezidive.

Der pU betont weiterhin, dass für die Patientinnen und Patienten nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt des Auftretens, von großer Bedeutung sei. Hierbei verweist der pU erneut auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Pertuzumab und gibt an, dass der G-BA in seinem Beschluss das Krankheitsfreie Überleben als eigenständigen Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen habe [10].

Der Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz des Rezidivs wird gefolgt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Für die individuelle Patientin bzw. Patient bleibt aber unklar, ob die Therapie (einschließlich der hier betrachteten adjuvanten Behandlung) tatsächlich zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Bei der Betrachtung einer Ereigniszeitanalyse des Rezidivs ist es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung – für den Krankheitsverlauf – eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Daher wird der Anteil der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Analyse zum RFS, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird ergänzend dargestellt.

Bei dem Endpunkt Rezidive handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden alle Komponenten als relevant angesehen und eine

kombinierte Ereignisrate der Rezidive betrachtet, die alle oben genannten Ereignisse einschließt.

Für den Endpunkt Rezidive liegen 2 Datenschnitte vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Der pU betrachtet für den Endpunkt RFS sowohl den 1. Datenschnitt zum 02.10.2017, der im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse durchgeführt wurde, als auch den 2. Datenschnitt zum 02.05.2018, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA nachgefordert wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und da zum diesen Zeitpunkt die Anzahl der beobachteten Ereignisse (404) in etwa der ursprünglich für die finale Auswertung zu Rezidiven geplanten Ereigniszahl (409) entsprach der 2. Datenschnitt zum 02.05.2018 herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2).

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur 1. Folgetherapie war in der Studie KEYNOTE-054 nicht geplant. Der pU zieht diesen Endpunkt daher post hoc in Modul 4 A heran. Der pU operationalisiert die Zeit bis zur 1. Folgetherapie als Zeitraum zwischen Randomisierung und Beginn der 1. systemischen Folgetherapie nach Rezidiv oder Tod, je nachdem was zuerst auftritt.

Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunktes damit, dass es im Rahmen der Folgetherapie zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen kann. Daher bedeute das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen.

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur 1. Folgetherapie zielt primär auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE-054 als eigenständige Endpunkte erfasst. Daher wird die Zeit bis zur 1. Folgetherapie nicht als Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE-054 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 erhebt mittels 30 Fragen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten [11]. Das Instrument besteht aus Funktionsskalen, Symptomskalen, einer Skala globaler Gesundheitsstatus sowie einer Skala finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen beinhalten: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö. Die beschriebenen Symptome werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) hinsichtlich ihrer Ausprägung bewertet. Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten bei

den Symptomskalen eine schlechtere Symptomatik [12]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö der Morbidität zu. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten stellt der pU ergänzend dar und gibt an, dass diese in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt. Der pU legt Auswertungen für die Zeit bis zur 1. bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung vor. Der pU gibt an, dass eine klinisch relevante Verschlechterung definiert ist als eine Verschlechterung um 10 Punkte [13] von Baseline bis zu einer nachfolgenden Erhebung bezogen auf den adjuvanten Teil (Teil 1 der Studie). Von einer bestätigten Verschlechterung werde ausgegangen, wenn eine Verschlechterung durch die darauffolgende Erhebung bestätigt wird. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren PRO-Erhebung um 10 Punkte verschlechtert und nachfolgend verstirbt oder vom Placebo- in den Pembrolizumab-Arm wechselte (Behandlungswechsel, Teil 2 der Studie) bzw. eine erneute Pembrolizumab-Behandlung (Rechallenge, Teil 2 der Studie) erhalten hat.

Ergänzend stellt der pU in einer deskriptiven Übersicht die Anzahl an verfügbaren Daten, den Mittelwert und den Median für die einzelnen Skalen zu jedem Erhebungszeitpunkt dar. Zusätzlich legt der pU für jede Skala eine Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt vor.

Die vom pU ergänzend dargestellte Skala finanzielle Schwierigkeiten wird dem pU folgend als nicht relevant erachtet und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Symptomskalen werden analog zum pU der Morbidität zugeordnet.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 sind jedoch nicht verwertbar, dies wird nachfolgend erläutert.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur 1. bestätigten Verschlechterung waren im Studienprotokoll nicht prädefiniert, sondern wurden post hoc durchgeführt. Weiterhin beschränkt der pU seine Auswertungen nur auf den 1. Teil der Studie. Ergebnisse des 2. Teils der Studie bleiben somit unberücksichtigt, obwohl die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 über einen Zeitraum von 4 Jahren erfolgen sollte, und zwar unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient sich im 1. oder 2. Teil der Studie befand.

Dies ist besonders relevant, da zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 109 Patientinnen und Patienten (21,6 %) aus dem Placeboarm, aber nur 1 Patientin oder Patient (0,2 %) aus dem Pembrolizumab-Arm bereits in Teil 2 der Studie übergegangen waren. Hinzu kommt, dass die vom pU gewählte Operationalisierung diese Patientinnen und Patienten als Patienten mit bestätigter Verschlechterung wertet, wenn zur letzten verfügbaren Erhebung aus Teil 1 eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorlag. Diese Wertung erfolgte auch dann, wenn gegebenenfalls weitere Erhebungen aus Teil 2 der Studie vorlagen, die eine Verschlechterung

nicht bestätigen würden. Für Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung zu ihrem letzten Beobachtungszeitpunkt, die nicht in Teil 2 der Studie übergehen, wurde dagegen keine bestätigte Verschlechterung angenommen. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Teilnahme an Teil 2 der Studie als Patienten mit bestätigter Verschlechterung gewertet wurden, legt der pU nicht vor. Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung (d. h. ohne Bestätigung) der Symptomatik liegen ebenfalls nicht vor.

Insgesamt gesehen ist aus den genannten Gründen eine ergebnisgesteuerte Auswertung nicht auszuschließen, sodass die vorliegenden Auswertungen zur Symptomatik für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

In der Studie KEYNOTE-054 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [14].

Der pU ordnet die EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zu und legt im Dossier Auswertungen für die Zeit bis zur 1. bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung vor. Als klinisch relevante Verschlechterung erachtet der pU hierbei eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert [15] bezogen auf den adjuvanten Teil / Teil 1 der Studie. Die Kriterien des pU zur weiteren Einstufung als bestätigte Verschlechterung entsprechen denen, die bereits unter dem Endpunkt Symptomatik aufgeführt wurden.

Ergänzend stellt der pU in einer deskriptiven Übersicht die Anzahl an verfügbaren Daten, den Mittelwert und den Median zu jedem Erhebungszeitpunkt dar. Zusätzlich legt der pU eine Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt vor.

Für die Nutzenbewertung liegen keine verwertbaren Auswertungen für diesen Endpunkt vor. Die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands um eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert sind nicht verwertbar. Der pU verweist bezüglich der Validität der MID auf eine Publikation von Pickard aus dem Jahre 2007 [15]. Die vom pU zitierte Referenz ist jedoch nicht geeignet, die Validität der MID zur EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [16] zu finden). Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang E dargestellt. Hierbei ist anzumerken, dass die Aspekte, die zur Nichtberücksichtigung der Auswertungen zur Symptomatik geführt haben (siehe oben), auch auf die präsentierten Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zutreffen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE-054 mittels des EORTC QLQ-C30 Version 3 erhoben [11]. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet der EORTC QLQ-C30 die Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion. Die einzelnen Items der Funktionsskalen werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) hinsichtlich ihrer Ausprägung bewertet, die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“). Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten eine bessere Funktion bzw. höhere Lebensqualität [12]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet die genannten Funktionsskalen, sowie die Skala zum globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und legt Auswertungen für die Zeit bis zur 1. bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung vor. Die hierzu vom pU angeführte Operationalisierung entspricht der zum Endpunkt Symptomatik und wird daher an dieser Stelle nicht erneut aufgeführt.

Ergänzend stellt der pU in einer deskriptiven Übersicht die Anzahl an verfügbaren Daten, den Mittelwert und den Median für die einzelnen Skalen zu jedem Erhebungszeitpunkt dar. Zusätzlich legt der pU für jede Skala eine Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt vor.

Bei den vom pU vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine ergebnisgesteuerte Auswertung aus denselben Gründen, die für den Endpunkt Symptomatik angeführt wurden, nicht auszuschließen, sodass die vorliegenden Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

In der Studie KEYNOTE-054 wurden UEs bis zu 30 Tage und SUEs bis zu 90 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Therapie beobachtet, wobei die Dauer der Behandlung in Teil 1 der Studie für maximal 1 Jahr oder über 18 Dosen erfolgte. Patientinnen und Patienten, die in Teil 2 der Studie mit Pembrolizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.3.2), sollten erneut für UEs beobachtet werden. Gemäß Studienprotokoll sollte ein Progress der Erkrankung nicht als UE erfasst werden.

Der pU legt zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen vor und berücksichtigt hierbei nur Ereignisse, die in Teil 1 der Studie aufgetreten sind. Die Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression eines malignen Neoplasmas“ und „Progression einer Erkrankung“ des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) wurden in den Auswertungen des pU zu UE nicht berücksichtigt, außer sie wurden von Prüfern als im Zusammenhang mit dem Medikament stehend eingestuft.

In der vorliegenden Datensituation werden die vom pU präsentierten Ereigniszeitanalysen zu SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs als geeignet beurteilt und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Spezifische UEs

Der pU legt in Modul 4 A Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelte UEs, schwerwiegenden immunvermittelte UEs und schweren immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor, wobei der pU immunvermittelte UEs als AEOSI bezeichnet. Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene nach MedDRA für alle UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor. Ereigniszeitanalysen auf PT-Ebene nach MedDRA legt der pU nicht vor.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Immunvermittelte UEs
- schwerwiegenden immunvermittelte UEs
- schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- weitere spezifische UEs (kodiert nach MedDRA), darunter:
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)

- Mundtrockenheit (PT, UE)
- Dyspepsie (PT, UE)
- Appetit vermindert (PT, UE)
- Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)
- Dyspnoe (PT, UE)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]).

Immunvermittelte UEs wurden in der Studie KEYNOTE-054 anhand einer prädefinierten Liste von PTs ermittelt. Eine Auflistung dieser PTs stellt der pU in Modul 4 A in Anhang 4-G dar. Diese Liste wird kontinuierlich unter Berücksichtigung neuer Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. In der Studie wurde für die Auswertung immunvermittelter UEs Version 13 der Liste verwendet. In der vorliegenden Studie KEYNOTE-054 wurden keine neuen indikationsspezifischen immunvermittelten UEs identifiziert.

In der vorliegenden Datensituation werden die vom pU präsentierten Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelten UEs, schwerwiegenden immunvermittelten UEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als geeignet beurteilt und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Eine Auflistung der am häufigsten in der Studie KEYNOTE-054 aufgetretenen immunvermittelten UEs sowie aller schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) findet sich in Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für die weiteren spezifischen UEs wird die Anzahl der Ereignisse entsprechend dem jeweiligen SOC bzw. PT herangezogen und das RR selber berechnet.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Für die Auswertungen zum Endpunkt Rezidive wird in der vorliegenden Datensituation nur von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass für diesen Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die Studie KEYNOTE-054 ist aktuell noch laufend, Auswertungen zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. Die mediane Beobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt (02.10.2017) beträgt in beiden Behandlungsarmen 16,0 Monate (siehe Abschnitt 2.3.2). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen hierzu keine Angaben vor. Anhand der vorliegenden Daten zum Randomisierungszeitraum (22.07.2015 bis 14.11.2016) ergibt sich zum 2. Datenschnitt (02.05.2018) für den Großteil der Studienpopulation ein Beobachtungszeitraum von 1,5 bis 2,75 Jahren.

Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms soll die Nachsorge im Hinblick auf die Erfassung eines möglichen Rezidivs risikoadaptiert erfolgen, d. h. unter Berücksichtigung von Faktoren wie Zeit seit der Primärdiagnose und Krankheitsstadium nach AJCC [7]. Hierbei stuft die S3-Leitlinie das Nachsorgeschema für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Patientinnen und Patienten im Hinblick auf angewandte Untersuchungsmethoden und -intervalle von Jahr 1 bis 3, über Jahr 4 bis 5 bis hin zu einem Zeitraum von 6 bis 10 Jahren nach Primärdiagnose ab (siehe Tabelle 8). In dem Zeitraum der ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose treten 80 % der Rezidive auf [7], daher wird für diesen Zeitraum eine besonders intensive Nachbeobachtung empfohlen.

Die vorliegende Beobachtungsdauer von 1,5 bis 2,75 Jahren in der Studie KEYNOTE-054 deckt die Hochrisikophase für das Auftreten eines Rezidivs in der vorliegenden Indikation (3 Jahre nach Primärdiagnose) nicht vollständig ab. Für den Zeitraum nach Behandlung liegen nur begrenzt Daten vor. Darin unterscheidet sich die KEYNOTE-054 auch von anderen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet [17-19]. Somit kann aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Rezidiven für den Endpunkt nur von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Der Aspekt der relativ kurzen Beobachtungsdauer wurde auch im Rahmen der Zulassung durch die EMA kritisch gesehen (siehe den Appendix zum European public assessment report [20]).

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5 sein Vorgehen bei der Untersuchung möglicher Effektmodifikatoren. Das Vorgehen ist angemessen.

Für den Endpunkt Rezidive werden abweichend vom pU relative Risiken statt Ereigniszeitanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Hierfür wurden eigene Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Untersuchung der Heterogenität erfolgte anhand des Q-Tests.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Europa; Nordamerika; Australien und Neuseeland; Andere)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC [1-3 positive Lymphknoten]; IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten] entsprechend der AJCC 7-Klassifikation)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC; IIID entsprechend der AJCC 8-Klassifikation)

- BRAF-Mutationsstatus (positiv; negativ)
- PD-L1-Expressionsstatus (positiv; negativ)

Die Erläuterung zur Auswahl der Subgruppenmerkmale findet sich in Abschnitt 2.4.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU führt an, dass aufgrund der Evidenzstufe 1b der Studie, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Validität der Endpunkte die Studie KEYNOTE-054 eine hohe Aussagekraft besitzt, sodass für Pembrolizumab ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten sei.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz, sowie der Ergebnissicherheit der einzelnen Endpunkte wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.7.4.3.2 und 2.7.4.2).

2.7.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU für Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Ergebnisse seien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten ermögliche die Anwendung von Pembrolizumab eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit.

Der pU begründet seine Einschätzung im Detail mit einem erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Kategorie Morbidität, abgebildet durch RFS, Zeit bis zur 1. Folgetherapie, Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) gibt der pU an, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als nicht belegt anzusehen sei. Die Tatsache, dass die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo über die Zeit erhalten bleibt sei jedoch als Erfolg zu sehen. In der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs, schwerwiegende immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs) leitet der pU für Pembrolizumab einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Es sei jedoch zu berücksichtigen, dass die immunvermittelten UEs einer Teilmenge der Gesamtraten entsprechen. Der pU führt weiter aus, dass die meisten immunvermittelten UEs nicht schwer (CTCAE-Grad 1-2) und gut zu behandeln waren. Weiterhin zeigten die Daten, dass das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab keinen Einfluss auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität habe, sodass aus Sicht des pU das Ausmaß des Zusatznutzens durch die negativen Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen nicht herabgestuft werden sollte.

Der Einschätzung des pU wird insbesondere mit Hinblick auf die Bedeutung der Nebenwirkungen nicht gefolgt. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar und es ergeben sich zusätzlich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der weiteren Endpunkte (siehe die Abschnitte 2.7.4.2, 2.7.4.3.2 und 2.7.4.3.3).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

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

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [4]: Pembrolizumab ist angezeigt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liegt bei Melanomen im Stadium III trotz potenziell kurativer Resektion teilweise eine hohe Mortalität vor. Er beschreibt den Bedarf an nebenwirkungsarmen Therapieoptionen, die ein Wiederauftreten des Tumors nach der Resektion verhindern.

Der pU gibt an, dass Pembrolizumab dazu beitragen könnte diesen Bedarf zu decken. Außerdem sei die Wirkung von Pembrolizumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus und der PD-L1-Expression.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berücksichtigt der pU

- neu erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufweisen (Patientengruppe 1),
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium III progredieren (Patientengruppe 2) sowie
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium III erleiden (Patientengruppe 3).

Patientengruppe 1

Die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten ermittelt der pU in mehreren Schritten:

1) Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom

Der pU geht von 21 387 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom im Jahr 2019 aus, was er auf Basis der Inzidenz aus den Daten des Robert Koch-Instituts [21] und der Bevölkerungsprognose laut Statistischem Bundesamt (Variante G1-L1-W1, Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) [22] prognostiziert.

2) Patientinnen und Patienten mit Melanom in Stadium III

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf der Publikation Schoffer et al. (2016) [23]. Dort wurden 61 895 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom in den Jahren 2002 bis 2011 in 28 klinischen Registern ausgewertet. Demnach seien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 5,7 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III der Klassifikation der Union for International Cancer Control.

3) Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe im Stadium III diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Der pU geht von einem Anteil von 92 % der resezierbaren Tumore aus [24].

Somit ergeben sich 1 122 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III.

Patientengruppe 2

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe 2), ermittelt der pU ebenfalls in mehreren Schritten:

Der pU prognostiziert eine 5-Jahres-Prävalenz von 96 937 Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom im Jahr 2019 [21,22], wovon er 41,5 % bzw. 11,9 % dem Stadium I bzw. II zuordnet [23]. Mit der Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten im Stadium II multipliziert der pU zusätzlich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74,2 % [23]. Die Mortalität in Stadium I sieht der pU hingegen als vernachlässigbar gering an.

Aus 3 deutschen Studien [25-27] ermittelt der pU die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Stadium III. Er bildet den Mittelwert und nimmt auf dieser Grundlage an, dass 5,5 % der Patientinnen und Patienten aus Stadium I und II im Krankheitsverlauf in Stadium III übergehen.

Der pU geht erneut davon aus, dass 92 % der Patientinnen und Patienten ein resezierbares Melanom aufweisen [24].

Somit ergeben sich 2469 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind und bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist.

Patientengruppe 3

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium III erleiden (Patientengruppe 3), ermittelt der pU ebenfalls in mehreren Schritten:

Der pU prognostiziert eine 5-Jahres-Prävalenz von 96 937 Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom im Jahr 2019 [21,22], wovon er 5,7 % dem Stadium III zuordnet [23]. Mit der daraus resultierenden Anzahl multipliziert der pU eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56,7 % [23].

Aus einer deutschen Registeranalyse entnimmt der pU, dass von den Patientinnen und Patienten 51,0 % ein Rezidiv erleiden [28]. Des Weiteren stützt sich er sich auf 2 internationale Studien und berechnet einen Mittelwert von 22,5 % für Rezidive, die dem Stadium III zuzuordnen sind [29,30].

Auch hier setzt der pU einen Anteil von 92 % für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom an [24].

Somit ergeben sich laut pU 331 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium III erleiden.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU summiert anschließend die 3 zuvor berechneten Patientengruppen ($n = 3921$).

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 85,9 % aus [31,32]. Somit resultieren 3368 erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Einteilung der Zielpopulation durch den pU in 3 Patientengruppen ist nachvollziehbar, die entsprechende methodische Herleitung jedoch nur teilweise.

Zu folgenden Punkten wird Stellung genommen:

- Die Zielpopulation umfasst ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten. Der pU verzichtet jedoch darauf die Patientenzahl um Kinder und Jugendliche zu reduzieren, da sie kaum von Melanomen betroffen sind. Dies ist nachvollziehbar.
- Der pU leitet aus der Publikation Schoffer et al. (2016) [23] einen Anteil von 5,7 % der neu erkrankten Patientinnen und Patienten in Stadium III ab. In dieser Publikation wurden knapp 40 % der Patientinnen und Patienten entweder Stadium 0 oder unklarem Stadium zugeordnet. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Angaben zum Stadium I bis IV beträgt dieser Anteil 9,4 %.

- Sowohl für die Patientengruppe 2 als auch für die Patientengruppe 3 geht der pU so vor, dass zuerst die 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt und anschließend mit der 5-Jahres-Überlebensrate multipliziert wird. Dies ist nicht nachvollziehbar. Sinnvoller wäre stattdessen die Inzidenz zugrunde zu legen.
- Für die Patientengruppe 1 schränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht weiter auf die Population mit Lymphknotenbeteiligung ein.
- Basierend auf den Publikationen Romano et al. (2010) [29] und Weppler et al. (2017) [30] geht der pU davon aus, dass 22,5 % der Rezidive erneut Stadium III zuzuordnen sind. In der Publikation Romano et al. (2010) entwickeln 28 % ein lokales/In-transit Rezidiv und 21 % ein regionäres Rezidiv der Lymphknoten [29]. In der Publikation Weppler et al. (2017) entwickeln 17 % ein lokales Rezidiv und 24 % ein regionäres Rezidiv der Lymphknoten [30]. Hierbei berücksichtigt der pU ausschließlich ein regionäres Rezidiv der Lymphknoten, vernachlässigt aber das lokale/In-transit Rezidiv. Dies ist nachvollziehbar, da die Zulassung von Pembrolizumab eine Lymphknotenbeteiligung explizit vorschreibt.
- Für die Patientengruppen 2 und 3 vernachlässigt der pU, auf die Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Tumor im Stadium I bis III einzuschränken, da vor der Progression eine Resezierbarkeit vorliegen müsste. Dadurch, dass die Resezierbarkeit im Stadium I bis III nahezu 100 % ist, führt dies zu keiner Konsequenz.
- Für den Anteil der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III greift der pU auf eine IQWiG-Dossierbewertung aus dem Jahr 2013 zurück [24]. Diese verweist auf Angaben aus dem 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 [33], die sich laut dem damaligen Dossier auf die Jahre 1998 bis 2007 beziehen. Die Angaben beruhen somit nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten (mit fraglicher Übertragbarkeit), sondern beziehen sich zusätzlich auf einen mittlerweile mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitraum. Es sollten aktuellere Angaben, wenn möglich aus Deutschland, herangezogen werden.

Aus der Dossierbewertung zu Nivolumab [17] lässt sich entnehmen, dass 1815 bis 2503 erwachsene Patientinnen und Patienten der Patientengruppe 1, 703 bis 736 der Patientengruppe 2 sowie 589 bis 716 der Patientengruppe 3 zuzuordnen sind. Nivolumab ist für erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III nach vollständiger Resektion zugelassen. Die Patientenzahlen wurden damals in der Dossierbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet. In Anlehnung an die Zahlen aus dieser Dossierbewertung ergeben sich unter Berechnung eines GKV-Anteils von 85,9 % 2669 bis 3397 erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten mit Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion. Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für Pembrolizumab muss noch die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung abgezogen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in den nächsten Jahren konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Beobachtendes Abwarten. Der pU macht dafür keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten. Die Jahrestherapiekosten des Beobachtenden Abwartens sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab entspricht der Fachinformation [4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab entspricht der Fachinformation [4].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab einen Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern mit 85 € gemäß den Angaben eines Gutachtens der 2HM & Associates GmbH [34]. Diese Angaben sind überschätzt. Es ist stattdessen ein Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (71 €) gemäß Hilfstaxe Anlage 3 [35] zu berücksichtigen.

Zudem berücksichtigt er Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100. Diese Angaben sind plausibel. Es können jedoch zusätzlich zu den vom pU berücksichtigten Kosten weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden [4]. Dazu zählen beispielsweise die Überwachung verschiedener Laborparameter (u. a. Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab mit 105 307,35 € Davon entfallen 103 757,46 € auf die Arzneimittelkosten. Diese Angaben sind plausibel.

Laut pU entfallen 1445,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern. Diese Angaben sind überschätzt. Zudem entfallen laut pU 103,19 € auf weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation [4] als Kontraindikation für Pembrolizumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu nennen ist.

Laut pU ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile sowie deren Entwicklung für die adjuvante Behandlung des Melanoms zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist methodisch nur zum Teil nachvollziehbar. Basierend auf der Dossierbewertung zu Nivolumab [17], in der die GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet wurde, ergeben sich 2669 bis 3397 GKV-Patientinnen und -Patienten mit Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion. Davon muss noch die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung abgezogen werden.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern sind überschätzt. Die Angaben zu weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden können.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III ^b mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ^c	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
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 [4,5]. In die Studie KEYNOTE-054 wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 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		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	3368	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Basierend auf der Dossierbewertung zu Nivolumab [17], in der die GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet wurde, ergeben sich 2669 bis 3397 GKV-Patientinnen und -Patienten mit Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion. Davon muss noch die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung abgezogen werden.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	105 307,35 ^b	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern sind überschätzt. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden können.
Beobachtendes Abwarten		Keine Angabe	Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten vom Beobachtenden Abwarten. Die Jahrestherapiekosten des Beobachtenden Abwartens sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angabe des pU. b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.“

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden und müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, sodass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

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.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA 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 der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen,*
- Infusionsbedingte Reaktionen,*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA zusammenhängen. Es erklärt, wie diese behandelt werden können und dient auch dazu, die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27(36): 6199-6206.
4. MSD. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. MSD. Keytruda 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(6): 472-492.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 3.1; Langversion [online]. 07.2018 [Zugriff: 04.09.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf.
8. 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.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

11. 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.
12. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
13. 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.
14. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.
15. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53 [online]. 29.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 684). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-53_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-59 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 696). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-59_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trametinib (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-60 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 697). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-60_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. European Medicines Agency. Keytruda: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003820/II/0047 [online]. 18.10.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Malignes Melanom der Haut (C43); Inzidenz und Prävalenz; Stand: 29. November 2017 [online]. [Zugriff: 22.01.2019]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
23. Schoffer O, Schüle S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002–2011. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 936.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. 23.12.2013 [Zugriff: 23.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer* 2007; 109(6): 1174-1182.
26. 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.
27. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One* 2012; 7(3): e32955.
28. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bocker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(1): 37-45.
29. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28(18): 3042-3047.
30. Weppeler AM, Lee DG, Van Niekerk D, Savage KJ. Evaluation of the risk of relapse of patients with stage III cutaneous melanoma at event-free survival time points. *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl): e21074.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2018 [online]. 07.01.2019 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf.

32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand 30. Juni [online]. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
33. 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 [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
34. 2HM Associates. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise: ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie [online]. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Publikationen/Studien/ermittlung-der-erforderlichkeit-und-des-ausmasses-von-aenderungen-der-in-der-arzneimittelpreisverordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=12.
35. GKV Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 01.01.2015 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.

Anhang A – Übersicht zu systemischen Folgetherapien

Tabelle 25: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 514	Placebo ^b N = 505
KEYNOTE-054 (2. Datenschnitt: 02.05.2018)		
Anti-CTLA4	30 (5,8)	19 (3,8)
Ipilimumab	30 (5,8)	18 (3,6)
Ipilimumab als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Nivolumab	0 (0)	1 (0,2)
Anti-PD-1 / Anti-PD-L1	20 (3,9)	152 (30,1)
Atezolizumab	1 (0,2)	0 (0)
Atezolizumab oder Placebo	0 (0)	1 (0,2)
Nivolumab	5 (1,0)	4 (0,8)
Pembrolizumab	14 (2,7)	147 (29,1)
BRAF-Inhibitor	25 (4,9)	26 (5,1)
Dabrafenib	24 (4,7)	24 (4,8)
Vemurafenib	1 (0,2)	2 (0,4)
Chemotherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
Dacarbazin	1 (0,2)	0 (0)
Dacarbazin in Kombination mit Lomustin	0 (0)	1 (0,2)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,2)
MEK-Inhibitor	11 (2,1)	5 (1,0)
Trametinib	8 (1,6)	1 (0,2)
Cobimetinib	3 (0,6)	4 (0,8)
Andere Immuntherapien	5 (1,0)	8 (1,6)
Epacadostat	0 (0)	1 (0,2)
Epacadostat oder Placebo	0 (0)	3 (0,6)
Epacadostat oder Placebo in Kombination mit Pembrolizumab	0 (0)	2 (0,4)
IDO-Inhibitor	0 (0)	1 (0,2)
Interferon alfa-2b	1 (0,2)	0 (0)
Nivolumab	1 (0,2)	0 (0)
Talimogen laherparepvec	1 (0,2)	0 (0)
Talimogen laherparepvec oder Placebo	0 (0)	1 (0,2)
tetravalenter RNA-Lipoplex-Impfstoff	1 (0,2)	0 (0)
Unbekannt	1 (0,2)	0 (0)
Andere Folgetherapien	1 (0,2)	0 (0)
TIL-Therapie	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (Fortsetzung)

a: Angaben aus Modul 4 A, Anhang 4-G des Dossiers entnommen
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);
CTLA4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; IDO: Indolamin-2,3-dioxygenase; MEK: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TIL: Tumor-infiltrierende Lymphozyten; vs.: versus

Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

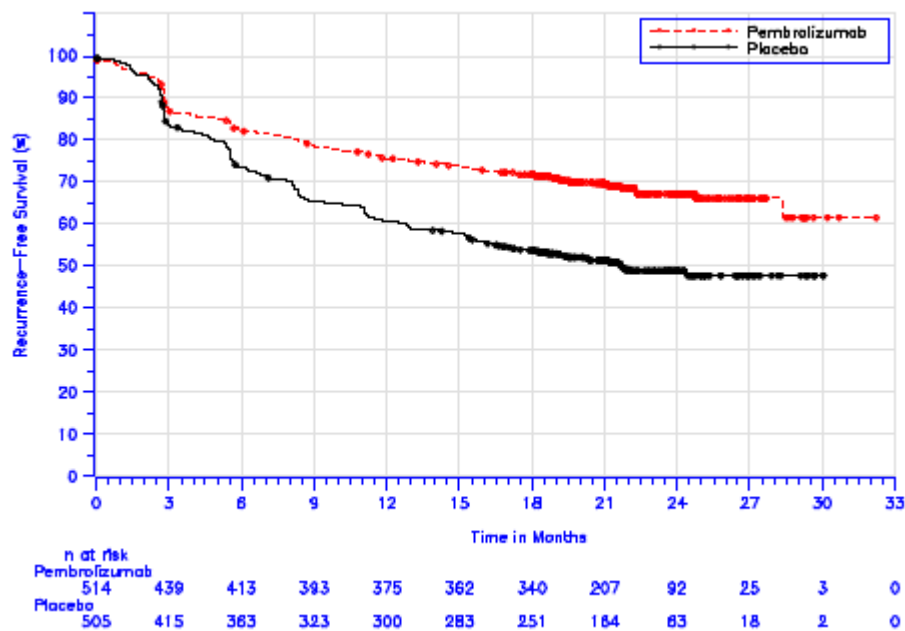


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum RFS aus der Studie KEYNOTE-054 zum 2. Datenschnitt (02.05.2018)

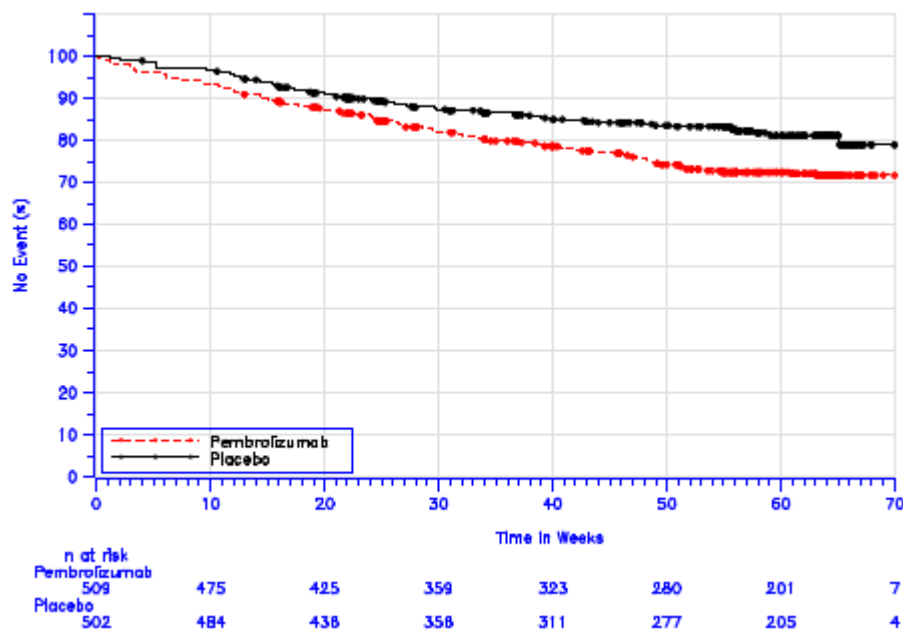


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

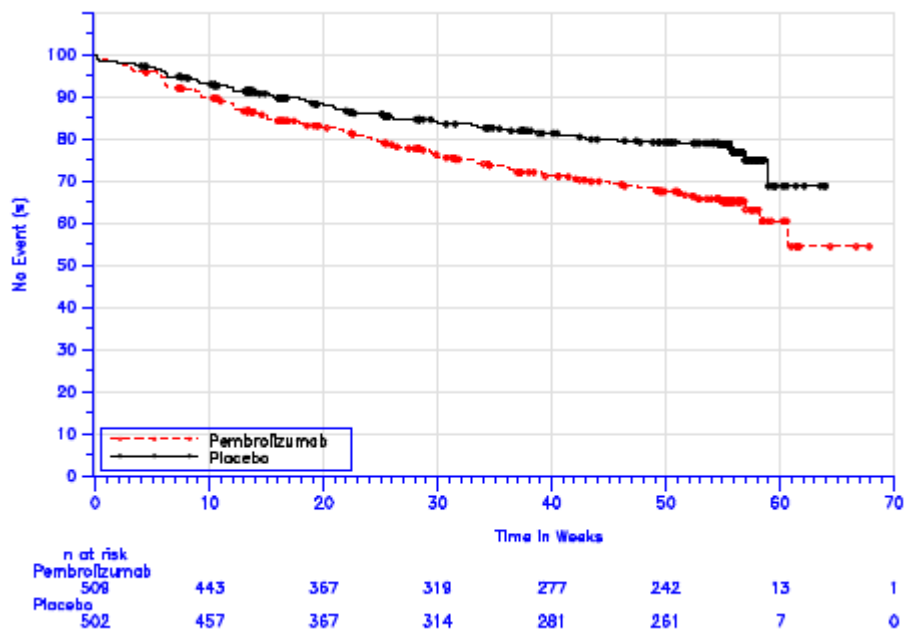


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

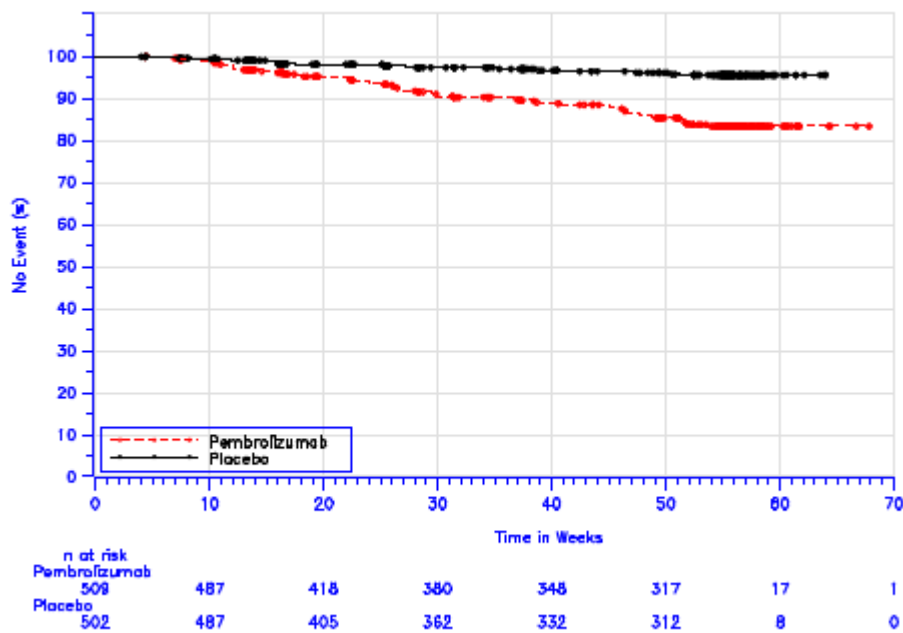


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

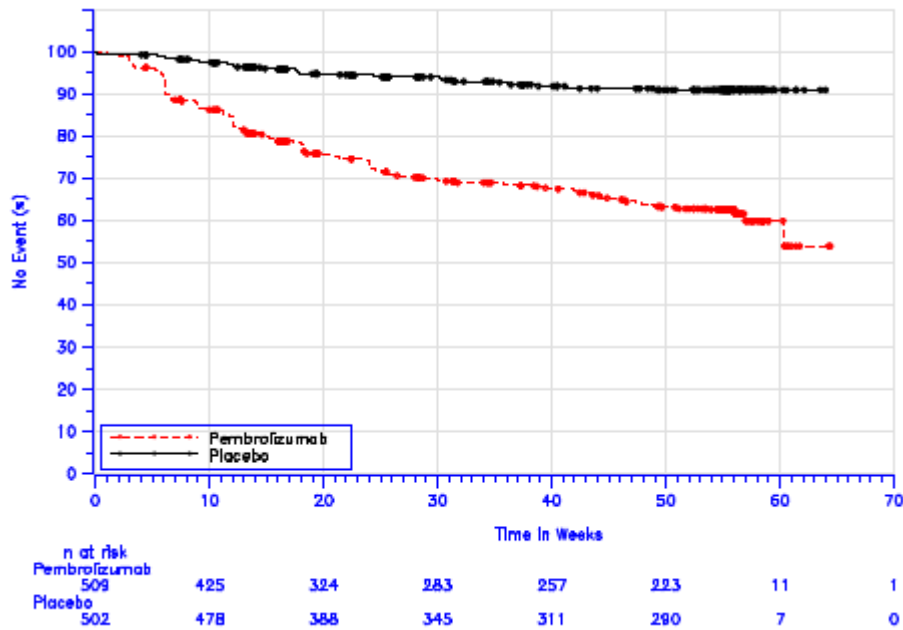


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Immunvermittelte UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

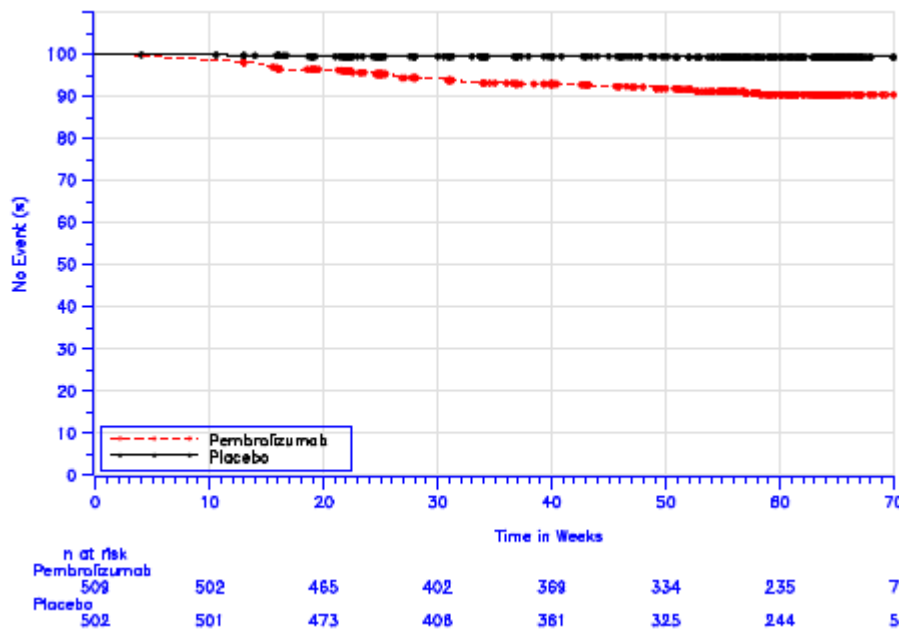


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte UEs aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

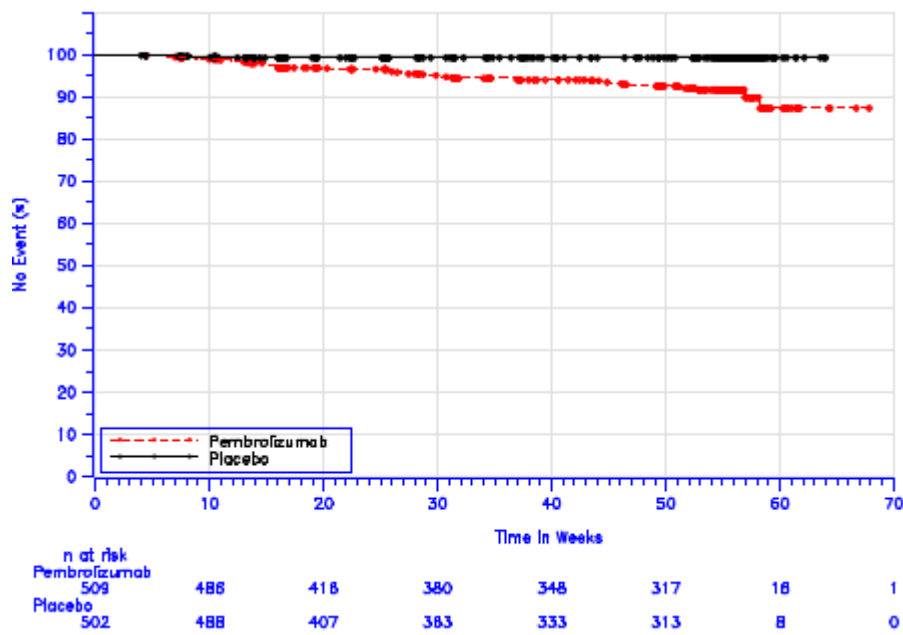


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-054 zum 1. Datenschnitt (02.10.2017)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^b N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate UEs	475 (93,3)	453 (90,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (7,1)	22 (4,4)
Lymphopenie	10 (2,0)	6 (1,2)
Herzerkrankungen	24 (4,7)	20 (4,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (3,9)	20 (4,0)
Endokrine Erkrankungen	120 (23,6)	26 (5,2)
Hyperthyroidismus	53 (10,4)	6 (1,2)
Hypothyreose	75 (14,7)	14 (2,8)
Thyroiditis	12 (2,4)	0 (0)
Augenerkrankungen	55 (10,8)	44 (8,8)
Trockenes Auge	14 (2,8)	8 (1,6)
Sehen verschwommen	7 (1,4)	11 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	277 (54,4)	226 (45,0)
Abdominalschmerz	37 (7,3)	31 (6,2)
Schmerzen Oberbauch	23 (4,5)	14 (2,8)
Kolitis	13 (2,6)	2 (0,4)
Obstipation	34 (6,7)	29 (5,8)
Diarrhoe	141 (27,7)	130 (25,9)
Mundtrockenheit	30 (5,9)	10 (2,0)
Dyspepsie	19 (3,7)	6 (1,2)
Uebelkeit	88 (17,3)	73 (14,5)
Erbrechen	41 (8,1)	23 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	281 (55,2)	263 (52,4)
Asthenie	56 (11,0)	42 (8,4)
Brustkorbschmerz	8 (1,6)	10 (2,0)
Ermuedung	168 (33,0)	168 (33,5)
Grippeaehnliche Erkrankung	55 (10,8)	38 (7,6)
Oedem peripher	22 (4,3)	18 (3,6)
Fieber	25 (4,9)	25 (5,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (2,8)	6 (1,2)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (4,1)	4 (0,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^b N = 502
KEYNOTE-054		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	225 (44,2)	167 (33,3)
Bronchitis	11 (2,2)	15 (3,0)
Zellulitis	8 (1,6)	12 (2,4)
Follikulitis	10 (2,0)	6 (1,2)
Gastroenteritis	9 (1,8)	10 (2,0)
Grippe	12 (2,4)	4 (0,8)
Nasopharyngitis	44 (8,6)	25 (5,0)
Pharyngitis	9 (1,8)	10 (2,0)
Rhinitis	20 (3,9)	9 (1,8)
Sinusitis	16 (3,1)	5 (1,0)
Infektion der oberen Atemwege	39 (7,7)	30 (6,0)
Harnwegsinfektion	11 (2,2)	9 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (6,5)	52 (10,4)
Untersuchungen	200 (39,3)	182 (36,3)
Alaninaminotransferase erhöht	37 (7,3)	24 (4,8)
Aspartataminotransferase erhöht	27 (5,3)	20 (4,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (2,0)	4 (0,8)
Bilirubin im Blut erhöht	13 (2,6)	9 (1,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	13 (2,6)	4 (0,8)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (2,9)	6 (1,2)
C-reaktives Protein erhöht	15 (2,9)	6 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	16 (3,1)	7 (1,4)
Lipase erhöht	10 (2,0)	5 (1,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (2,0)	6 (1,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,4)	10 (2,0)
Gewicht erniedrigt	55 (10,8)	39 (7,8)
Gewicht erhöht	63 (12,4)	82 (16,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	87 (17,1)	52 (10,4)
Appetit vermindert	36 (7,1)	13 (2,6)
Hyperglykämie	10 (2,0)	15 (3,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^b N = 502
KEYNOTE-054		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	185 (36,3)	179 (35,7)
Arthralgie	79 (15,5)	72 (14,3)
Rueckenschmerzen	34 (6,7)	54 (10,8)
Muskelspasmen	10 (2,0)	8 (1,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	23 (4,5)	8 (1,6)
Myalgie	35 (6,9)	25 (5,0)
Nackenschmerzen	12 (2,4)	5 (1,0)
Schmerz in einer Extremität	22 (4,3)	30 (6,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74 (14,5)	72 (14,3)
Basalzellkarzinom	17 (3,3)	25 (5,0)
melanozytischer Naevus	21 (4,1)	13 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	175 (34,4)	163 (32,5)
Schwindelgefuehl	26 (5,1)	31 (6,2)
Geschmacksstoerung	14 (2,8)	12 (2,4)
Kopfschmerz	95 (18,7)	93 (18,5)
Paraesthesie	14 (2,8)	13 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	43 (8,4)	58 (11,6)
Angst	10 (2,0)	20 (4,0)
Depression	10 (2,0)	10 (2,0)
Schlaflosigkeit	17 (3,3)	19 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (5,3)	19 (3,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	26 (5,1)	20 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	147 (28,9)	106 (21,1)
Husten	70 (13,8)	55 (11,0)
Dyspnoe	46 (9,0)	25 (5,0)
Schmerzen im Oropharynx	16 (3,1)	16 (3,2)
Pneumonitis	16 (3,1)	3 (0,6)
allergische Rhinitis	11 (2,2)	5 (1,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^b N = 502
KEYNOTE-054		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	272 (53,4)	198 (39,4)
Keratosi actinica	10 (2,0)	3 (0,6)
Alopezie	13 (2,6)	10 (2,0)
Dermatitis akneiform	12 (2,4)	8 (1,6)
trockene Haut	25 (4,9)	11 (2,2)
Ekzem	20 (3,9)	9 (1,8)
Erythem	16 (3,1)	8 (1,6)
Pruritus	99 (19,4)	58 (11,6)
Ausschlag	67 (13,2)	43 (8,6)
Ausschlag makulo-papuloes	28 (5,5)	24 (4,8)
Hautlaesion	12 (2,4)	8 (1,6)
Vitiligo	24 (4,7)	8 (1,6)
Gefaesserkrankungen	122 (24,0)	129 (25,7)
Hypertonie	74 (14,5)	77 (15,3)
Lymphoedem	26 (5,1)	36 (7,2)
<p>a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^a N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate SUEs	128 (25,1)	82 (16,3)
SOC^b		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (5,1)	6 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (2,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (2,9)	17 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2,0)	2 (0,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	40 (7,9)	42 (8,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,2)	1 (0,2)
PT^b		
Basalzellkarzinom	17 (3,3)	25 (5,0)
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^a N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	158 (31,0)	96 (19,1)
SOC^b		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (5,1)	10 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (3,5)	19 (3,8)
Untersuchungen	17 (3,3)	15 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (3,5)	10 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (2,2)	5 (1,0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (2,9)	13 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (2,0)	2 (0,4)
Gefaesserkrankungen	31 (6,1)	19 (3,8)
PT^b		
Hypertonie	28 (5,5)	18 (3,6)
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2) b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^a N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	70 (13,8)	18 (3,6)
SOC^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (0,6)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	4 (0,8)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (3,5)	2 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (0,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	6 (1,2)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (0,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,0)	1 (0,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschließ. Zysten und Polypen)	5 (1,0)	7 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,6)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,8)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,2)	0 (0)
PT^b		
Pneumonitis	7 (1,4)	1 (0,2)
Kolitis	6 (1,2)	0 (0)
Diarrhoe	5 (1,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,6)	1 (0,2)
Hepatitis	3 (0,6)	1 (0,2)
Lungenembolie	3 (0,6)	0 (0)
Sarkoidose	3 (0,6)	0 (0)
Arthralgie	2 (0,4)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,4)	1 (0,2)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Ermüdung	2 (0,4)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^a N = 502
KEYNOTE-054		
Aptyalismus	1 (0,2)	0 (0)
Autoimmune Perikarditis	1 (0,2)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Bronchitis	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
apoplektischer Insult	1 (0,2)	0 (0)
Mikroskopische Kolitis	1 (0,2)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,2)	0 (0)
diabetische Ketoazidose	1 (0,2)	0 (0)
Enteritis	1 (0,2)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0)
Haemoglobin erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Hyperthyroidismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,2)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypothyreose	1 (0,2)	0 (0)
Iridozyklitis	1 (0,2)	0 (0)
Dickdarmperforation	1 (0,2)	0 (0)
Mantelzell-Lymphom	1 (0,2)	0 (0)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (0,2)	1 (0,2)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
nodulaeres Melanom	1 (0,2)	0 (0)
Oedem	1 (0,2)	0 (0)
Oraler Lichen planus	1 (0,2)	0 (0)
Papillitis	1 (0,2)	0 (0)
periphere sensorische Neuropathie	1 (0,2)	0 (0)
Polymyalgie rheumatica	1 (0,2)	0 (0)
Pruritus	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Nierenzellkarzinom	1 (0,2)	1 (0,2)
rheumatoide Arthritis	1 (0,2)	0 (0)
Duenn darmperforation	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^a N = 502
KEYNOTE-054		
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	1 (0,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Schilddruesenkrebs	1 (0,2)	0 (0)
Autoimmune Kolitis	0 (0)	1 (0,2)
Melanom der Aderhaut	0 (0)	1 (0,2)
Depression	0 (0)	1 (0,2)
Geschmacksstoerung	0 (0)	1 (0,2)
Glomerulosklerose	0 (0)	1 (0,2)
Bandscheibenprotrusion	0 (0)	1 (0,2)
intrakranielle Tumorblutung	0 (0)	1 (0,2)
Lentigo maligna	0 (0)	1 (0,2)
boesartiges Melanom	0 (0)	1 (0,2)
Nephritis	0 (0)	1 (0,2)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,2)
rektales Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Nebennierenrindeninsuffizienz sekundaer	0 (0)	1 (0,2)
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2) b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Häufige immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 30: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^b N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	173 (34,0)	38 (7,6)
Hypothyreose	75 (14,7)	14 (2,8)
Hyperthyroidismus	53 (10,4)	6 (1,2)
Pneumonitis	16 (3,1)	3 (0,6)
Kolitis	13 (2,6)	2 (0,4)
Thyroiditis	12 (2,4)	0 (0)
a: MedDRA-Version 20.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^a (%)	
	Pembrolizumab N = 509	Placebo ^c N = 502
KEYNOTE-054		
Gesamtrate schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	36 (7,1)	3 (0,6)
Kolitis	6 (1,2)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	5 (1,0)	0 (0)
Hepatitis	4 (0,8)	1 (0,2)
Autoimmune Kolitis	3 (0,6)	1 (0,2)
Autoimmune Hepatitis	3 (0,6)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0)
diabetische Ketoazidose	2 (0,4)	0 (0)
Mikroskopische Kolitis	1 (0,2)	0 (0)
Nebennierenrindensuffizienz akut	1 (0,2)	0 (0)
Hyperthyroidismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,2)	0 (0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,2)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis akut	1 (0,2)	0 (0)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag generalisiert	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,2)
<p>a: In der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach PT ergeben sich Abweichungen von der Gesamtrate der Patientinnen und Patienten mit einem schweren immunvermittelten UE, da in der Auflistung nach PT auch eine Mehrfachnennung möglich ist sofern es sich um verschiedene PTs handelt. b: MedDRA-Version 20.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

**Anhang E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Tabelle 32: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^{b, c}
KEYNOTE-054					
Morbidität (1. Datenschnitt: 02.10.2017)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	481	n. e. 110 (22,9)	471	n. e. 85 (18,0)	1,22 [0,92; 1,61] 0,177
Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	481	n. e. 133 (27,7)	471	n. e. 107 (22,7)	1,17 [0,91; 1,51] 0,223
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)					
b: Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA [Metastasen > 1 mm], IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten]).					
c: Wald-p-Wert					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person 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	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise 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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?