

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b
2	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b
3	adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Laut G-BA steht der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zur Verfügung, sodass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte. Sofern Interferon alfa zur Verfügung steht, ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.
c. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.
BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellung 3). Für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen sowie bei

Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellungen 1 und 2) weicht er von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass die Wirkstoffe Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b vom Markt genommen worden seien. Somit stehe Interferon alfa nicht mehr in der Versorgung zur Verfügung und beobachtendes Abwarten sei die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Verfügbarkeit von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Interferon alfa im deutschen Versorgungskontext lässt sich im Rahmen der Dossierbewertung nicht abschließend klären.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die vom pU zur Bearbeitung von Fragestellung 1 und 2 vorgelegte placebokontrollierte Studie KEYNOTE 716 wird im Anhang ergänzend dargestellt.

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

Fragestellung 1: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Ergebnisse

Der pU zieht die RCT KEYNOTE 716 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo für die Bewertung heran. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen die vollständige Resektion eines Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer) innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. In der Studie stand Interferon alfa zur Behandlung im Placeboarm nicht zur Verfügung. Somit ist diese Studie für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.

Eine ergänzende Darstellung der Studie KEYNOTE 716 und der Ergebnisse findet sich im Anhang der vorliegenden Bewertung.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

Ergebnisse

Der pU betrachtet die Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion nicht als gesonderte Teilpopulation, sondern

gemeinsam mit den Erwachsenen mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion und zieht auch für diese Fragestellung die Studie KEYNOTE 716 heran. Diese Studie ist für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist (siehe Fragestellung 1). Darüber hinaus wurde pro Behandlungsarm nur jeweils eine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.

Somit liegen keine relevanten Daten für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

Ergebnisse

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
3	adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Laut G-BA steht der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zur Verfügung, so dass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte. Sofern Interferon alfa zur Verfügung steht, ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.
 c. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 1 und 2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Fragestellung 3 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.