



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Pembrolizumab

Vom 19. September 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang.....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen.....	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4 Therapiekosten.....	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	43
5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	72

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	78
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG	86
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 95	
5.6	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	102
5.7	Stellungnahme der DGHO	112
D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	143

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. Dezember 2018 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 24. Juli 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. September 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. März 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „KEYTRUDA ist als Monotherapie zur

adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen Nivolumab und Interferon-alpha-2b auf. Des Weiteren ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zugelassen.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019
 - Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
 - Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Weiterhin stehen seit Juli 2018 Nivolumab sowie seit August 2018 für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-Mutation die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zur Verfügung.

Mit Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde durch den G-BA für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Dabei standen sehr deutliche Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen durch Nebenwirkungen gegenüber. U. a. aufgrund einer sehr kurzen Beobachtungsdauer und aufgrund dessen, dass der Bewertung ein indirekter Vergleich zugrunde lag, waren die Daten jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2021 befristet.

Für die Kombination Dabrafenib + Trametinib stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Es zeigten sich sehr deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive und deutliche Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitig relevanten Nachteilen bezüglich Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Überlebenszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Der therapeutische Stellenwert von Nivolumab sowie der Kombination Dabrafenib + Trametinib ist insgesamt derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Daher wurden Nivolumab sowie die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen liegt ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie KEYNOTE-054 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Tumorstadium III nach American Joint Committee on Cancer Version 7 (AJCC 7). Nicht eingeschlossen waren jedoch Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen sowie Patienten im Stadium IIIA (gemäß AJCC 7) mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm. Weiterhin waren Patienten mit ECOG-Status > 1 nicht eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1019 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in den Pembrolizumab-Arm (N = 514) oder den Placebo-Arm (N = 505) randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach Stadium der Erkrankung (IIIA, IIIB, IIIC [1-3 positive Lymphknoten], IIIC [≥ 4 positive Lymphknoten] nach AJCC 7) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, Australien, Andere). Die Patienten waren überwiegend männlich und im Mittel 54 Jahre alt. Die derzeit noch laufende Studie begann im Juli 2015 und wird multizentrisch in 134 Zentren in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Die Patienten wurden über 1 Jahr oder 18 Dosen (alle 3 Wochen behandelt) oder bis zum Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten einer neuen malignen Erkrankung bzw. zum Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Patienten.

Basierend auf dem in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Die Studie KEYNOTE-054 besteht aus zwei Teilen. Teil 1 umfasst die initiale adjuvante Therapie sowie die darauffolgende Beobachtungszeit. Nach dem Auftreten eines Rezidivs können Patienten unter bestimmten Bedingungen in Teil 2 übergehen und dort eine Pembrolizumab-Folgetherapie erhalten. Patienten, die während Teil 1 der Studie Pembrolizumab erhalten haben, können nur dann eine Pembrolizumab-Folgetherapie erhalten, wenn die Dauer der vorherigen Therapie mit Pembrolizumab ein Jahr andauerte und das Rezidiv frühestens 6 Monate nach Beendigung dieser auftrat. Teil 2 der Studie schloss ferner die anschließende Beobachtungszeit ein. Nur Patienten, welche in Teil 2 der Studie übergegangen waren, wurden weiterhin systematisch auf eine Krankheitsprogression bzw. ein 2. Rezidiv untersucht.

Für alle Endpunkte stellt der pU ausschließlich Daten zu Teil 1 der Studie dar. Diese betreffen zum einen den 1. Datenschnitt vom 2. Oktober 2017 und des Weiteren für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) den 2. Datenschnitt vom 2. Mai 2018. Hierbei stellt der 1. Datenschnitt eine durch nachträgliche Protokolländerung (vom 2. Oktober 2017) eingeführte Interimsanalyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben nach ~ 330 Ereignissen dar. Der 2. Datenschnitt wurde durch die EMA für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben nachgefordert. In der Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen der 1. Datenschnitt sowie für die Rezidiv betreffenden Endpunkte aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der 2. Datenschnitt herangezogen. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet bei 3 Jahren nach Primärdiagnose. Zum 2. Datenschnitt liegt eine mediane Beobachtungszeit von 21,6 Monaten² vor, somit ist der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs zu diesem Zeitpunkt noch nicht komplett abgebildet.

Da Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm sowie Patienten mit In-Transit sowie Satellitenmetastasen nicht in die Studie eingeschlossen waren, liegen Diskrepanzen zwischen der Studienpopulation und der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Gemäß Studienprotokoll war zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts in der Studie KEYNOTE-054 keine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 25 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patienten im Placebo-Arm verstorben.

Morbidität

Rezidive/ Rezidivfreies Überleben

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:

- Lokales / regionales Rezidiv

² European Medicines Agency. Keytruda: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003820/II/0047; Follow-up (beginnend mit Randomisierung) = 21,6 Monate

- Fernmetastasen
- Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen
- Tod (jeglicher Ursache)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.

Rezidivfreies Überleben

Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; p < 0,001). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.

Symptomatik EORTC QLQ-C30

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie KEYNOTE-054 anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Es werden Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung dar.

Es wurden ausschließlich Auswertungen zum 1. Teil der Studie abgebildet, obwohl eine Erhebung 4 Jahre lang erfolgen sollte, ungeachtet eines Übergangs in Teil 2 der Studie. Für Patienten, welche zum letzten Erhebungszeitpunkt des 1. Studienteils eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufwiesen, wurde im Falle eines Übergangs in Teil 2 diese automatisch als bestätigte Verschlechterung ausgewiesen, ungeachtet der Ergebnisse weiterer Erhebungen aus Teil 2. Im Gegensatz dazu wurde diese Annahme einer bestätigten Verschlechterung nicht getroffen, wenn Patienten sich nicht in Teil 2 der Studie wiederfanden. Im Placebo-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch bereits ein wesentlich höherer Anteil an Patienten in Teil 2 der Studie übergegangen. Demgemäß kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zu Ungunsten des Placebo-Arms deutlich verzerrt sind. Vor diesem Hintergrund werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen. Eine zusätzliche Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wäre wünschenswert gewesen.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in vorliegender Studie mittels EQ-5D VAS erfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.

Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten Verschlechterung dar.

Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Im Pembrolizumab-Arm erlitten 93,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis gegenüber 90,2 % der Patienten im Placebo-Arm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 1,56; [95 %-KI: 1,18; 2,06]; $p = 0,002$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo liegt in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) vor (HR: 1,66; [95 %-KI: 1,29; 2,14]; $p < 0,001$).

Abbruch wegen UEs

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 3,78 [95 %-KI: 2,25; 6,34]; $p < 0,001$).

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs

Ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten liegt hinsichtlich der Endpunkte „immunvermittelte UEs“ (HR: 5,15; [95 %-KI: 3,63; 7,32]; $p < 0,001$), „schwerwiegende immunvermittelte UEs“ (HR: 14,00; [95 %-KI: 4,34; 45,15]; $p < 0,001$) und „schwere immunvermittelte UEs“ (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 11,74; [95 %-KI: 3,62; 38,12]; $p < 0,001$) vor.

Hinsichtlich des Endpunktes „immunvermittelte UEs“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Expressionsstatus. Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich nur für Patienten mit positivem PD-L1-Expressionsstatus (HR: 6,30; [95 %-KI: 4,21; 9,43]; $p < 0,001$). Da in Bezug auf keinen weiteren Endpunkt eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal festgestellt wurde, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

Weitere spezifische UEs

Im Detail liegen für die Endpunkte „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])“ ausschließlich signifikante Nachteile zuungunsten von Pembrolizumab vor.

In der Gesamtschau ergeben sich im Bereich Nebenwirkungen ausschließlich Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, welche als relevant erachtet

werden. Diese zeigen sich in einer Zunahme schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegender UEs und von Abbrüchen wegen UEs; bei alleiniger Betrachtung immunvermittelter UEs, schwerwiegender immunvermittelter UEs sowie schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie bei Betrachtung weiterer spezifischer Nebenwirkungen auch im Detail.

Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie KEYNOTE-054 deckt die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation nicht vollständig ab. Nicht eingeschlossen wurden Patienten im Stadium IIIA nach AJCC 7 mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm sowie Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen.

Für die eingeschlossene Studienpopulation lagen deutliche Vorteile unter Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven vor.

Gleichzeitig zeigten sich in Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rezidiv (zum 1. Datenschnitt) sowie für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben keine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC 7.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden sowie vorangegangenen Verfahren in überschneidenden Anwendungsgebieten wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm sowie Patienten ohne Satelliten- oder In-Transit-Metastasen auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm sowie Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen zu übertragen.

Zusammenfassend wird somit die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung getroffen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen liegen Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE-054 zugrunde, in welcher Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorgestrategie wird dies als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.

Eine Auswertung zu dem Endpunkt Gesamtüberleben war zu den dargestellten Datenschnitten nicht geplant.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf die Rezidivrate und das Rezidivfreie Überleben statistisch signifikante, deutliche Vorteile unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren. In diesem Fall wären für die Beurteilung dieses Endpunktes weitere Daten zur Verteilung der patientenindividuellen Beobachtungsdauern wünschenswert gewesen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie zum Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS werden als nicht verwertbar eingestuft.

Entsprechend werden auch die Auswertungen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 als nicht verwertbar angesehen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich relevante Nachteile aufgrund einer Zunahme schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und von Abbrüchen wegen UEs. Im Detail zeigte sich insbesondere eine Zunahme der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und schwerer immunvermittelter unerwünschter Ereignisse. Bei weiteren spezifischen UEs zeigten sich ebenfalls ausschließlich Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht eindeutig quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Zudem liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine belastbaren Aussagen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Insgesamt wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Endpunktübergreifend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der derzeit noch laufenden Studie KEYNOTE-054.

Da eine Auswertung zum Gesamtüberleben weder für den 1. Datenschnitt vom 2. Oktober 2017, noch für den 2. Datenschnitt vom 2. Mai 2018 geplant war, liegen zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse vor. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben liegt der Datenschnitt vom 2. Mai 2018 der Nutzenbewertung zugrunde. Zu diesem Zeitpunkt war die Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend lang, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs vollständig zu erfassen. Dementsprechend werden die Daten zu diesem Zeitpunkt als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) finale Daten zum Rezidivfreien Überleben, Fernmetastasenfreien Überleben sowie Gesamtüberleben im 4. Quartal des Jahres 2023 vorzulegen.

Da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE-054 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zu befristen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE-054 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Pembrolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens stellte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-054 dar. In dieser wird Pembrolizumab gegenüber Placebo, welches in Zusammenhang mit dem Untersuchungsregime als hinreichende Annäherung an „Beobachtendes Abwarten“ gewertet wird, verglichen.

Pembrolizumab zeigt im Vergleich zu beobachtendem Abwarten einen statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.

Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine verwertbaren Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor.

Den Vorteilen in Bezug auf Rezidive stehen relevante Nachteile in Bezug auf Nebenwirkungen durch insbesondere eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen gegenüber.

Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau liegt ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie KEYNOTE-054. Daten zum Gesamtüberleben liegen zu keinem der beiden bisherigen Datenschnitte vor. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ist die Beobachtungsdauer zu den Rezidiv betreffenden Endpunkten noch nicht ausreichend lang. Der EMA sind bis Ende 2023 finale Daten zu rezidivfreiem Überleben, Fernmetastasenfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben vorzulegen.

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die im vorliegenden Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 21. Februar 2019 dar, welche daher für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms umfasst die Krankheitsstadien III und IV und somit eine größere Patientenpopulation. Unter Berücksichtigung der Patienten im Stadium III (3107 bis 3955) und einem GKV-Anteil von 85,9 % ergeben sich ca. 2670 bis 3400 Patienten. Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass von dieser Zahl auch Patienten im Tumorstadium III ohne Lymphknotenbeteiligung umfasst sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2019).

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	17 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an

Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	31. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2019 21. August 2019 4. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-
RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet:
Melanom, adjuvante Therapie)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 08.10.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. September 2019
In Kraft getreten am: 19. September 2019
BANz AT 17.10.2019 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Studie KEYNOTE-054: Pembrolizumab vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts war keine Auswertung geplant. ^c					

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-29) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidive^{d,e} (2. Datenschnitt: 2. Mai 2018)					
	514	158 (30,7)	505	246 (48,7)	0,63 [0,54; 0,74] ^f < 0,001 ^g AD: -18,0 %
lokales / regionales Rezidiv	514	59 (11,5)	505	83 (16,4)	. ^h
Fernmetastasen	514	88 (17,1)	505	138 (27,3)	. ^h
lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen ⁱ	514	9 (1,8)	505	24 (4,8)	. ^h
Tod	514	2 (0,4)	505	1 (0,2)	. ^h
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivfreies Überleben	514	n. e. 158 (30,7)	505	21,7 [17,1; n. b.] 246 (48,7)	0,56 [0,44; 0,72] ^j < 0,001 ^{j,k} AD: n. b.
Symptomatik - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
	Keine verwertbaren Daten ^l				
Symptomatik - EQ-5D VAS					
	Keine verwertbaren Daten ^l				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus	
	Keine verwertbaren Daten ^l

Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 2. November 2017)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
	509	0,7 [0,7; 0,8] 475 (93,3)	502	0,8 [0,7; 0,9] 453 (90,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	509	n. e. 128 (25,1)	502	n. e. 82 (16,3)	1,56 [1,18; 2,06] ^m 0,002 ^{k,m} AD: n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (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] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Abbruch wegen UEs					
	509	n. e. 70 (13,8)	502	n. e. 18 (3,6)	3,78 [2,25; 6,34] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs					
	509	n. e. [13,9; n. b.] 173 (34,0)	502	n. e. 38 (7,6)	5,15 [3,63; 7,32] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
Schwerwiegende immunvermittelte UEs					
	509	n. e. 42 (8,3)	502	n. e. 3 (0,6)	14,00 [4,34; 45,15] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.

Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 36 (7,1)	502	n. e. 3 (0,6)	11,74 [3,62; 38,12] ^m < 0,001 ^{k,m} AD: n. b.
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Weitere spezifische UEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	509	225 (44,2)	502	167 (33,3)	1,33 [1,13; 1,56] < 0,001 AD: + 10,9 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	509	272 (53,4)	502	198 (39,4)	1,35 [1,18; 1,55] < 0,001 AD: + 14,0 %
Mundtrockenheit (PT, UE)	509	30 (5,9)	502	10 (2,0)	2,96 [1,46; 5,99] 0,001 AD: + 3,9 %
Dyspepsie (PT, UE)	509	19 (3,7)	502	6 (1,2)	3,12 [1,26; 7,76] 0,010 AD: + 2,5 %
Appetit vermindert (PT, UE)	509	36 (7,1)	502	13 (2,6)	2,73 [1,47; 5,09] < 0,001 AD: + 4,5 %
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)	509	23 (4,5)	502	8 (1,6)	2,84 [1,28; 6,28] 0,007 AD: + 2,9 %
Dyspnoe (PT, UE)	509	46 (9,0)	502	25 (5,0)	1,81 [1,13; 2,91] 0,012 AD: + 4,0 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	509	11 (2,2)	502	0 (0)	22,68 [1,34; 383,91] < 0,001 AD: + 2,2 %

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 AD: + 3,1 %
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 AD: + 1,6 %

^a hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c 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 (2. Oktober 2017) waren 25 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm verstorben.

^d 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

^e Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 2. Oktober 2017 hatten 135 Patientinnen und Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und 216 Patientinnen und Patienten (42,8 %) im Placebo-Arm ein Rezidiv: RR [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 0,61 [0,51; 0,73]; < 0,001.

^f Berechnung des IQWiG

^g Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach 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.)

^h 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.

ⁱ Patientinnen und Patienten hatten zeitgleich (Diagnosezeitraum innerhalb von 30 Tagen) ein lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen.

^j 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.

^k Wald-p-Wert

^l Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Dossierbewertung.

^m Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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 ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; RR = Relatives Risiko; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

ca. 2670 – 3400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 08.10.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Studie KEYNOTE-054: Pembrolizumab vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo ^a		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts war keine Auswertung geplant^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-29) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

**Morbidität**

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Rezidive^{d, e} (2. Datenschnitt: 2. Mai 2018)					
	514	158 (30,7)	505	246 (48,7)	0,63 [0,54; 0,74] ^f < 0,001 ^g AD: -18,0 %
lokales/regionales Rezidiv	514	59 (11,5)	505	83 (16,4)	.. ^h
Fernmetastasen	514	88 (17,1)	505	138 (27,3)	.. ^h
lokales/regionales Rezidiv und Fernmetastasen ^l	514	9 (1,8)	505	24 (4,8)	.. ^h
Tod	514	2 (0,4)	505	1 (0,2)	.. ^h
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivfreies Überleben	514	n. e. 158 (30,7)	505	21,7 [17,1; n. b.] 246 (48,7)	0,56 [0,44; 0,72] ^j < 0,001 ^{i, k} AD: n. b.
Symptomatik – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
	Keine verwertbaren Daten ^l				
Symptomatik – EQ-5D VAS					
	Keine verwertbaren Daten ^l				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus					
	Keine verwertbaren Daten ^l				
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt: 2. November 2017)					
Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
	509	0,7 [0,7; 0,8] 475 (93,3)	502	0,8 [0,7; 0,9] 453 (90,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	509	n. e. 128 (25,1)	502	n. e. 82 (16,3)	1,56 [1,18; 2,06] ^m 0,002 ^{k, m} AD: n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					



Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	509	n. e. [14,0; n. b.] 158 (31,0)	502	n. e. 96 (19,1)	1,66 [1,29; 2,14] ^m < 0,001 ^{k, m} AD: n. b.
Abbruch wegen UEs					
	509	n. e. 70 (13,8)	502	n. e. 18 (3,6)	3,78 [2,25; 6,34] ^m < 0,001 ^{k, m} AD: n. b.
Spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs					
	509	n. e. [13,9; n. b.] 173 (34,0)	502	n. e. 38 (7,6)	5,15 [3,63; 7,32] ^m < 0,001 ^{k, m} AD: n. b.
Schwerwiegende immunvermittelte UEs					
	509	n. e. 42 (8,3)	502	n. e. 3 (0,6)	14,00 [4,34; 45,15] ^m < 0,001 ^{k, m} AD: n. b.
Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 36 (7,1)	502	n. e. 3 (0,6)	11,74 [3,62; 38,12] ^m < 0,001 ^{k, m} AD: n. b.
Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Weitere spezifische UEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	509	225 (44,2)	502	167 (33,3)	1,33 [1,13; 1,56] < 0,001 AD: + 10,9 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	509	272 (53,4)	502	198 (39,4)	1,35 [1,18; 1,55] < 0,001 AD: + 14,0 %
Mundtrockenheit (PT, UE)	509	30 (5,9)	502	10 (2,0)	2,96 [1,46; 5,99] 0,001 AD: + 3,9 %
Dyspepsie (PT, UE)	509	19 (3,7)	502	6 (1,2)	3,12 [1,26; 7,76] 0,010 AD: + 2,5 %



Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Appetit vermindert (PT, UE)	509	36 (7,1)	502	13 (2,6)	2,73 [1,47; 5,09] < 0,001 AD: + 4,5 %
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT, UE)	509	23 (4,5)	502	8 (1,6)	2,84 [1,28; 6,28] 0,007 AD: + 2,9 %
Dyspnoe (PT, UE)	509	46 (9,0)	502	25 (5,0)	1,81 [1,13; 2,91] 0,012 AD: + 4,0 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	509	11 (2,2)	502	0 (0)	22,68 [1,34; 383,91] < 0,001 AD: + 2,2 %
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 AD: + 3,1 %
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 AD: + 1,6 %

- a Hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- c 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 (2. Oktober 2017) waren 25 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm verstorben.
- d 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.
- e Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 2. Oktober 2017 hatten 135 Patientinnen und Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und 216 Patientinnen und Patienten (42,8 %) im Placebo-Arm ein Rezidiv: RR [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 0,61 [0,51; 0,73]; < 0,001.
- f Berechnung des IQWiG
- g Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach 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).
- h 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.
- i Patientinnen und Patienten hatten zeitgleich (Diagnosezeitraum innerhalb von 30 Tagen) ein lokales regionales Rezidiv und Fernmetastasen.
- j 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.
- k Wald-p-Wert
- l Es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Dossierbewertung.
- m Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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 ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; RR = Relatives Risiko; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung
 ca. 2 670 bis 3 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
 Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. August 2019):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	103 757,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2019 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446)

Modul 1

(PDF 651,9 kB)

Modul 2

(PDF 591,8 kB)

Modul 3

(PDF 1,3 MB)

Modul 4

(PDF 6,1 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 927,0 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) - Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen ist:

- beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Mai 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 857,0 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2019
 - Mündliche Anhörung: 05.08.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2019-04-01-D-446*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) -

Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.04.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5.08.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pembrolizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.07.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	16.07.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	17.07.2019
Roche Pharma AG	19.07.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2019
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	22.07.2019
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.07.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Dörfer, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herz, Hr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wiefarn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Nindl, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Garbe, Fr. Dr.-Ing.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Glockner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nouvertné, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Sommer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Holzer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						

Weichenthal, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Gebhardt, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Keilholz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22.07.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt sieht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dabei würdigt das IQWiG den Vorteil bei dem Auftreten eines Rezidivs und stuft den Vorteil von Pembrolizumab als erheblich ein.</p> <p>Die Vermeidung von Rezidiven ist für Betroffene und Behandler das oberste Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Der Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtschau kann MSD nicht folgen, da für Pembrolizumab in der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE-054 ein großer therapeutischer Fortschritt für dieses primäre Behandlungsziel gezeigt werden konnte. Die erwartbaren Nebenwirkungen bei einem Vergleich gegen Placebo haben keinen negativen Effekt auf die Lebensqualität. Deshalb ist MSD der Ansicht, dass eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht sachgerecht ist.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht eindeutig quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Zudem liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine belastbaren Aussagen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.</p> <p>Insgesamt wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>Das IQWiG hat die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) – „Beobachtendes Abwarten“ durch Placebo – als adäquat eingestuft. Aus Sicht von MSD sollte diese zVT auch bestehen bleiben, da das „Beobachtende Abwarten“ trotz der Verfügbarkeit neuer Therapien eine relevante Option im deutschen Versorgungskontext darstellt. Nicht alle Patienten, die an einem Melanom im Stadium III erkranken, kommen für eine adjuvante Therapie in Frage bzw. willigen in eine solche Therapie</p>	<p>Basierend auf dem in der Studie KEYNOTE-054 durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein. Das Ersetzen der zVT mit dem Beschluss, wie in der Vergangenheit bereits geschehen, wäre nicht sachgerecht. Eine eventuell in Erwägung gezogene Anpassung der zVT kann allenfalls in Form einer Erweiterung der zVT erfolgen, da dies die Versorgungsrealität angemessen berücksichtigen würde.</p>	
<p>Das IQWiG schließt in allen drei Dossiers (Kodierungen A / 2019-04-01-D- 446, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-054, B / 2019-04-01-D- 447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189, und C / 2019-04-01-D- 448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407) den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ nicht ein, weil dieser Endpunkt primär auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abziele, welche bereits eigenständige Endpunkte der Studie seien.</p> <p>Aus Sicht von MSD ist dieser Endpunkt jedoch ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit: eine Folgetherapie geht in der Regel mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher und ist somit höchst patientenrelevant.</p>	<p>Pembrolizumab zeigt im Vergleich zu beobachtendem Abwarten einen statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p> <p>Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine verwertbaren Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Zeile 31 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung den Anteil der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv (RR) heran und nicht das rezidivfreie Überleben (RFS).</p> <p>Aus Sicht von MSD ist eine Ereigniszeit-Analyse vorzuziehen. Dies Ansicht basiert sowohl auf medizinischen als auch auf methodischen Überlegungen. Aus medizinischem Gesichtspunkt gelten Patienten nur solange als gesund, bis sie ein Rezidiv erleiden. Hier macht es aus Sicht von MSD durchaus einen Unterschied ob ein Patient nach 2 Monaten oder nach 2 Jahren ein Rezidiv erleidet. Dieser Aspekt der Zeit würde bei der Betrachtung des relativen Risikos verloren gehen. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Spätrezidive prognostisch günstiger für die Patienten sind als frühe Rezidive (1, 2). Aus statistischem Blickwinkel ist eine Ereigniszeitanalyse vorzuziehen, da in der Studie KEYNOTE-054 die Fallzahlberechnung auf einer Time to Event-Analyse basiert. Darüber hinaus werden in einer Time to Event-Analyse Patienten, welche noch kein Event hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der</p>	<p>Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokales / regionales Rezidiv - Fernmetastasen - Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen - Tod (jeglicher Ursache) <p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt eines Patienten, welcher 18 Monate beobachtet wird und kein Event hat, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt eines Patienten welcher erst seit zwei Monaten beobachtet wird und kein Event hat, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt. Des Weiteren basieren statistische Auswertungen für Nutzenbewertungen häufig auf Interimsanalysen. Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jeden einzelnen Patienten voraus, sondern finden eventgetrieben statt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD sollte der Endpunkt RFS in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden</p>	<p><i>Rezidivfreies Überleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; $p < 0,001$). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stuft für die Nutzenbewertung die Analysen zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar ein, da nur Daten aus Teil 1 der Studie mit in die Auswertungen eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie KN054 gliedert sich in zwei Teile (siehe Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1 der Studie befasst sich mit der adjuvanten Behandlung und • Teil 2 beginnt sobald ein Patient nach einem Rezidiv von dem Placebo-Arm in den Pembrolizumab-Arm wechselt bzw. erneut mit Pembrolizumab behandelt wird. 	<p><i>Symptomatik EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie KEYNOTE-054 anhand der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Es werden Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung dar.</p> <p>Es wurden ausschließlich Auswertungen zum 1. Teil der Studie abgebildet, obwohl eine Erhebung 4 Jahre lang erfolgen sollte, ungeachtet eines Übergangs in Teil 2 der Studie. Für Patienten, welche zum letzten Erhebungszeitpunkt des 1. Studienteils eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufwiesen, wurde im Falle eines Übergangs in Teil 2 diese automatisch als bestätigte Verschlechterung ausgewiesen, ungeachtet der Ergebnisse weiterer Erhebungen aus Teil 2. Im Gegensatz dazu wurde diese Annahme einer bestätigten Verschlechterung nicht getroffen, wenn Patienten sich nicht in Teil 2 der Studie wiederfanden. Im Placebo-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch bereits ein wesentlich höherer Anteil an Patienten in Teil 2 der Studie übergegangen. Demgemäß kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zu Ungunsten des Placebo-Arms deutlich verzerrt sind. Vor diesem Hintergrund werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen. Eine zusätzliche</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <div data-bbox="302 542 996 1013" data-label="Diagram"> <p>* Surgery, biopsy and/or radiotherapy (palliative or adjuvant) are allowed prior to Part 2. Radiotherapy has to be completed prior to first dose and complete wound healing is required prior to first dose.</p> </div> <p>Abbildung 1: Studiendesign der KEYNOTE 054</p> <p>Ziel der Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist es Rezidive zu vermeiden. Diese Fragestellung wird im Teil 1 der Studie beantwortet, weshalb die Auswertungen zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem eingereichten Dossier ausschließlich Daten aus Teil 1 der Studie einschlossen.</p> <p>Zudem wurde aus Sicht von MSD mit der Analyse „Zeit bis zur</p>	<p>Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wäre wünschenswert gewesen.</p> <p><u>Gesundheitszustand EQ-5D VAS</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in vorliegender Studie mittels EQ-5D VAS erfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer stellte Auswertungen bis zur ersten Verschlechterung dar.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ ein sehr konservativer Ansatz gewählt um eine adäquate Beurteilung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vornehmen zu können (siehe Abbildung 2).</p> <table border="1" data-bbox="280 790 1160 1225"> <thead> <tr> <th>Placebo-Arm</th> <th>Teil 1 (adjuvante Behandlung)</th> <th>Teil 2 (Re-challenge oder Switching)</th> <th>Anmerkung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Szenario 1</td> <td>Verschlechterung Zweite nachfolgende Verschlechterung</td> <td></td> <td>Basisszenario, in welchem eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung vorliegt</td> </tr> <tr> <td>Szenario 2</td> <td>kein Event in Teil 1</td> <td>Zensierung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 eine bestätigte Verschlechterung auftrat)</td> <td>Szenario 2 ist bei den Auswertungen bei 10,6% – 13,5% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten</td> </tr> <tr> <td>Szenario 3</td> <td>Verschlechterung (in der letzten PRO-Visite vor Teil 1)</td> <td>Bestätigung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 tatsächlich eine Verschlechterung eingetreten ist)</td> <td>Szenario 3 ist bei den Auswertungen bei 0,6% – 3,0% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Szenario 2 und Szenario 3 ist bei keinem Patienten im Pembrolizumab-Arm aufgetreten</small></p>		Placebo-Arm	Teil 1 (adjuvante Behandlung)	Teil 2 (Re-challenge oder Switching)	Anmerkung	Szenario 1	Verschlechterung Zweite nachfolgende Verschlechterung		Basisszenario, in welchem eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung vorliegt	Szenario 2	kein Event in Teil 1	Zensierung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 eine bestätigte Verschlechterung auftrat)	Szenario 2 ist bei den Auswertungen bei 10,6% – 13,5% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten	Szenario 3	Verschlechterung (in der letzten PRO-Visite vor Teil 1)	Bestätigung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 tatsächlich eine Verschlechterung eingetreten ist)	Szenario 3 ist bei den Auswertungen bei 0,6% – 3,0% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten	
Placebo-Arm	Teil 1 (adjuvante Behandlung)	Teil 2 (Re-challenge oder Switching)	Anmerkung															
Szenario 1	Verschlechterung Zweite nachfolgende Verschlechterung		Basisszenario, in welchem eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung vorliegt															
Szenario 2	kein Event in Teil 1	Zensierung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 eine bestätigte Verschlechterung auftrat)	Szenario 2 ist bei den Auswertungen bei 10,6% – 13,5% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten															
Szenario 3	Verschlechterung (in der letzten PRO-Visite vor Teil 1)	Bestätigung durch Eintritt in Teil 2 (unabhängig davon ob im Teil 2 tatsächlich eine Verschlechterung eingetreten ist)	Szenario 3 ist bei den Auswertungen bei 0,6% – 3,0% der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten															

Abbildung 2: Darstellung verschiedener Szenarien bei der Analyse Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Studie KEYNOTE 054 [eigene Darstellung]

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um die konservative Annahme zu untermauern werden nachfolgend die Szenarien aus Abbildung 2 betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Szenario 1 stellt das Basisszenario dar, in welchem eine Verschlechterung in einer nachfolgenden PRO Visite bestätigt wird.• Szenario 2 beschreibt Patienten, welche in Teil 1 der Studie kein Event hatten und aufgrund des Übergangs in Teil 2 der Studie zensiert wurden. Dies betrifft insgesamt 10,6% - 13,5% (Minimum und Maximum aus den Subskalen) der Patienten im Placebo-Arm und keinen Patienten im Pembrolizumab-Arm (siehe hierzu Tabelle 1 bis Tabelle 17). Dieses Szenario hat zur Folge, dass Patienten aus dem Placebo-Arm, die in Teil 1 der Studie noch kein Ereignis aufwiesen, selbst bei Auftreten eines Ereignisses in Teil 2, als zensiert gewertet wurden.• Szenario 3 beschreibt Patienten, die zur letzten PRO Visite im Teil 1 der Studie eine Verschlechterung aufwiesen, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Dies betrifft insgesamt 0,6% - 3,0% der Patienten im Placebo-Arm und keinen Patienten im Pembrolizumab-Arm (siehe hierzu Tabelle 1 bis Tabelle 17).	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich des Szenarios 3 merkt das IQWiG korrekterweise in seinem Bericht an, dass Patienten als bestätigt angesehen wurden selbst wenn möglicherweise in Teil 2 der Studie keine Bestätigung vorlag. Betrachtet man jedoch die nur geringen Häufigkeiten aus Szenario 3 (Patienten, bei welchen diese Konstellation überhaupt auftreten kann), ist nicht davon auszugehen, dass es aufgrund dieser Annahme zu einer starken Verzerrung kommt.</p> <p>Stellt man des Weiteren den Häufigkeiten des Szenarios 3 die Häufigkeiten des Szenarios 2 gegenüber, so ist davon auszugehen, dass die Ereignisrate im Placebo-Arm in der in Modul 4 A durchgeführten Analysen tendenziell unterschätzt wurde. Dies wiederum bestärkt den konservativen Charakter der in Modul 4 A durchgeführten Auswertungen zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD handelt es sich bei den vorgelegten Analysen in Modul 4 A um eine sachgerechte Darstellung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da ausschließlich Daten aus Teil 1 der Studie sich auf die adjuvante Fragestellung beziehen und sollten daher in der</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
S. 54, Zeile 26 ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG berücksichtigt die Auswertungen zur Lebensqualität anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens nicht für seine Nutzenbewertung.</p> <p>Aus Sicht von MSD stellen die durch Pickard et al. (3) identifizierten MID jedoch die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden die Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt (4, 5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p><i>Gesundheitszustand EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in vorliegender Studie mittels EQ-5D VAS erfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dar und sollte auch in diesem Verfahren mit in die Bewertung einfließen.	

Literaturverzeichnis

1. Ärzte Zeitung online. Melanomrezidiv - lieber später als früher 2013 [19.07.2019]. Abrufbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/hautkrebs/article/843347/spaetes-erwachen-melanomrezidiv-lieber-spaeter-frueher.html>.
2. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. J Am Coll Surg. 2013;217(1):27-34; discussion -6.
3. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018 [19.07.2019]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/323/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) 2018 [19.07.2019]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/312/>.

Krankheitssymptomatik

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 und der Visuellen Analogskala des EQ-5D eine Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

EORTC QLQ-C30

Erschöpfung

Tabelle 1: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 483
Fatigue	490 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	298 (60.8)	261 (54.0)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	51 (10.6)
Deterioration confirmed by adjacent record	184 (37.6)	145 (30.0)
Deterioration confirmed by death	8 (1.6)	14 (2.9)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	12 (2.5)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 298 (60,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 184 (37,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 261 (54,0%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 51 (10,6%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 145 (30,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 14 (2,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 12 (2,5%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 2: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 483
Nausea and vomiting	490 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	435 (88.8)	362 (74.9)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	65 (13.5)
Deterioration confirmed by adjacent record	51 (10.4)	47 (9.7)
Deterioration confirmed by death	4 (0.8)	6 (1.2)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	3 (0.6)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 435 (88,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 51 (10,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 4 (0,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 362 (74,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 65 (13,5%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 47 (9,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 6 (1,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 3 (0,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Schmerzen

Tabelle 3: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 484
Pain	490 (100.0)	484 (100.0)
Censored due to database cutoff	387 (79.0)	319 (65.9)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	58 (12.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	95 (19.4)	87 (18.0)
Deterioration confirmed by death	8 (1.6)	11 (2.3)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	9 (1.9)
a: Database Cutoff Date: 02OCT2017		
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis		
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.		

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 484 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 387 (79,0%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 95 (19,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 484 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 319 (65,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 58 (12,0%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 87 (18,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 11 (2,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 9 (1,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Dyspnoe

Tabelle 4: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 482
Dyspnea	490 (100.0)	482 (100.0)
Censored due to database cutoff	416 (84.9)	355 (73.7)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	63 (13.1)
Deterioration confirmed by adjacent record	69 (14.1)	48 (10.0)
Deterioration confirmed by death	5 (1.0)	6 (1.2)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	10 (2.1)
a: Database Cutoff Date: 02OCT2017		
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis		
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.		

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 482 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 416 (84,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 69 (14,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 5 (1,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 482 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 355 (73,7%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 63 (13,1%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 48 (10,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 6 (1,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 10 (2,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Schlaflosigkeit

Tabelle 5: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 481
Insomnia	490 (100.0)	481 (100.0)
Censored due to database cutoff	389 (79.4)	330 (68.6)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	58 (12.1)
Deterioration confirmed by adjacent record	95 (19.4)	73 (15.2)
Deterioration confirmed by death	6 (1.2)	9 (1.9)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	11 (2.3)
a: Database Cutoff Date: 02OCT2017		
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis		
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.		

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 481 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 389 (79,4%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 95 (19,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 6 (1,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 481 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 330 (68,6%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 58 (12,1%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 73 (15,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 9 (1,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 11 (2,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Appetitverlust

Tabelle 6: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 483
Appetite loss	490 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	437 (89.2)	373 (77.2)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	63 (13.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	46 (9.4)	30 (6.2)
Deterioration confirmed by death	7 (1.4)	9 (1.9)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	8 (1.7)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 437 (89,2%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 46 (9,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 7 (1,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 373 (77,2%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 63 (13,0%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 30 (6,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 9 (1,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Verstopfung

Tabelle 7: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 483
Constipation	489 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	439 (89.8)	374 (77.4)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	64 (13.3)
Deterioration confirmed by adjacent record	46 (9.4)	32 (6.6)
Deterioration confirmed by death	4 (0.8)	8 (1.7)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	5 (1.0)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 439 (89,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 46 (9,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 4 (0,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 374 (77,4%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 64 (13,3%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 32 (6,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 5 (1,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Diarrhö

Tabelle 8: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 479
Diarrhea	489 (100.0)	479 (100.0)
Censored due to database cutoff	430 (87.9)	351 (73.3)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	64 (13.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	55 (11.2)	50 (10.4)
Deterioration confirmed by death	4 (0.8)	6 (1.3)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	8 (1.7)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 479 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 430 (87,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 55 (11,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 4 (0,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 479 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 351 (73,3%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 64 (13,4%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 50 (10,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 6 (1,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Finanzielle Schwierigkeiten (ergänzend dargestellt)

Tabelle 9: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 479
Financial difficulties	489 (100.0)	479 (100.0)
Censored due to database cutoff	444 (90.8)	373 (77.9)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	63 (13.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	43 (8.8)	28 (5.8)
Deterioration confirmed by death	2 (0.4)	4 (0.8)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	11 (2.3)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 479 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 444 (90,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 43 (8,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 2 (0,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 479 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 373 (77,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 63 (13,2%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 28 (5,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 4 (0,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 11 (2,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

EQ-5D VAS

Tabelle 10: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Krankheitssymptomatik des EQ-5D VAS um 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 481	Placebo N ^b = 471
Visual analog scale 10-points	481 (100.0)	471 (100.0)
Censored due to database cutoff	371 (77.1)	329 (69.9)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	57 (12.1)
Deterioration confirmed by adjacent record	102 (21.2)	65 (13.8)
Deterioration confirmed by death	8 (1.7)	8 (1.7)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	12 (2.5)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der visuellen Analogskala des EQ-5D (10 Punkte) gingen insgesamt 481 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 471 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 481 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 371 (77,1%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 102 (21,2%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 471 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 329 (69,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 57 (12,1%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 65 (13,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 12 (2,5%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Tabelle 11: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Krankheitssymptomatik des EQ-5D VAS um 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 481	Placebo N ^b = 471
Visual analog scale 7-points	481 (100.0)	471 (100.0)
Censored due to database cutoff	348 (72.3)	309 (65.6)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	55 (11.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	125 (26.0)	85 (18.0)
Deterioration confirmed by death	8 (1.7)	8 (1.7)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	14 (3.0)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der visuellen Analogskala des EQ-5D (7 Punkte) gingen insgesamt 481 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 471 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 481 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 348 (72,3%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 125 (26,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 471 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 309 (65,6%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 55 (11,7%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 85 (18,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurden und 14 (3,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 eine Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitszustand

Tabelle 12: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 488	Placebo N ^b = 481
Global health status/Quality of Life	488 (100.0)	481 (100.0)
Censored due to database cutoff	359 (73.6)	327 (68.0)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	56 (11.6)
Deterioration confirmed by adjacent record	122 (25.0)	74 (15.4)
Deterioration confirmed by death	7 (1.4)	10 (2.1)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	14 (2.9)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 488 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 481 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 488 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 359 (73,6%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 122 (25,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 7 (1,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 481 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 327 (68,0%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 56 (11,6%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 74 (15,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 10 (2,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 14 (2,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Körperliche Funktion

Tabelle 13: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Körperlicher Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 490	Placebo N ^b = 483
Physical functioning	490 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	428 (87.3)	367 (76.0)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	60 (12.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	58 (11.8)	40 (8.3)
Deterioration confirmed by death	4 (0.8)	5 (1.0)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	11 (2.3)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Körperlicher Funktion des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 490 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 428 (87,3%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 58 (11,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 4 (0,8%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch en Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 367 (76,0%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 60 (12,4%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 40 (8,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 5 (1,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 11 (2,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Rollenfunktion

Tabelle 14: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 483
Role functioning	489 (100.0)	483 (100.0)
Censored due to database cutoff	390 (79.8)	339 (70.2)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	55 (11.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	91 (18.6)	66 (13.7)
Deterioration confirmed by death	8 (1.6)	10 (2.1)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	13 (2.7)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 483 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 390 (79,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 91 (18,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 483 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 339 (70,2%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 55 (11,4%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 66 (13,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 10 (2,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 13 (2,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Emotionale Funktion

Tabelle 15: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 481
Emotional functioning	489 (100.0)	481 (100.0)
Censored due to database cutoff	411 (84.0)	350 (72.8)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	56 (11.6)
Deterioration confirmed by adjacent record	71 (14.5)	55 (11.4)
Deterioration confirmed by death	7 (1.4)	8 (1.7)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	12 (2.5)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 481 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 411 (84,0%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 71 (14,5%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 7 (1,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 481 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 350 (72,8%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 56 (11,6%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 55 (11,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 12 (2,5%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Kognitive Funktion

Tabelle 16: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 481
Cognitive functioning	489 (100.0)	481 (100.0)
Censored due to database cutoff	365 (74.6)	314 (65.3)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	58 (12.1)
Deterioration confirmed by adjacent record	121 (24.7)	91 (18.9)
Deterioration confirmed by death	3 (0.6)	8 (1.7)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	10 (2.1)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 481 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 365 (74,6%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 121 (24,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 3 (0,6%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 481 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 314 (65,3%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 58 (12,1%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 91 (18,9%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 8 (1,7%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 10 (2,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

Soziale Funktion

Tabelle 17: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Study: KEYNOTE 054 ^a Endpoints Event or Censor Description	Subjects with Event or Censor n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 489	Placebo N ^b = 480
Social functioning	489 (100.0)	480 (100.0)
Censored due to database cutoff	407 (83.2)	345 (71.9)
Censored due to entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	61 (12.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	75 (15.3)	53 (11.0)
Deterioration confirmed by death	7 (1.4)	10 (2.1)
Deterioration confirmed by entering Part 2 of the trial ^c	0 (0.0)	11 (2.3)

a: Database Cutoff Date: 02OCT2017
b: Number of subjects: full analysis set; subjects with data for analysis
c: Part 2 of the trial is the period when subjects with a recurrence in the adjuvant setting crossed over to, or re-challenged with pembrolizumab.

In der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm und 480 Patienten aus dem Placebo-Arm ein. Von den 489 Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm wurden in dieser Analyse 407 (83,2%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, keiner wurde zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 75 (15,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 7 (1,4%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und keiner hatte eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde. Von den 480 Patienten aus dem Placebo-Arm wurden in dieser Analyse 345 (71,9%) zensiert aufgrund des Datenschnitts, 61 (12,7%) wurden zensiert aufgrund des Eintritts in Teil 2 der Studie, 53 (11,0%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde, 10 (2,1%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend, weshalb das Versterben als Bestätigung gezählt wurde und 11 (2,3%) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, welche nachfolgend durch den Eintritt in Teil 2 der Studie bestätigt wurde.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	16. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten, wie bspw. dem am 28.06.2019 zugelassenen Cemiplimab (Libtayo®) im Anwendungsgebiet des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms, möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Pembrolizumab (Keytruda®) im Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium IIIb mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion“ Stellung nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.51	<p>Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) im Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium IIIb mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion“ ist folgendes auf S. 51 zu entnehmen:</p> <p>„Die Analyse zum RFS, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird ergänzend dargestellt.“</p> <p>Sanofi-Aventis möchte kritisch anmerken, dass die Nichtberücksichtigung des Endpunkts „Rezidivfreies Überleben“ (RFS) als patientenrelevanter Endpunkt der Bewertungspraxis des G-BA widerspricht. Der pharmazeutische Unternehmer verweist explizit auf das Nutzenbewertungsverfahren von Pertuzumab, in dem das krankheitsfreie Überleben, welches auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle ermöglicht, vom G-BA als bewertungsrelevant erachtet wurde. Für Sanofi-Aventis ist es daher nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG hier von der Bewertungspraxis des G-BA</p>	<p>Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokales / regionales Rezidiv - Fernmetastasen - Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen - Tod (jeglicher Ursache) <p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abweicht.	<p><i>Rezidivfreies Überleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; $p < 0,001$). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	17.07.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
50 letzter Absatz , 51	<p>Anmerkung: Endpunkt RFS</p> <p>Der Endpunkt RFS erlaubt auch die Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und Todesfälle. Das IQWiG beschreibt, dass RFS (Rezidivfreies Überleben) in der Bewertung zwar ergänzend dargestellt wird, jedoch nicht als Morbiditätspunkt eingeschlossen wird.</p> <p>RFS oder auch DFS (Disease free Survival, Krankheitsfreies Überleben) wurde bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt, z.B. jüngst im Fall der Bewertungen von Pertuzumab und Nivolumab (1, 2). Auch andere Bewertungsinstitutionen wie das Zorginstituut Nederland sehen RFS als eigenständigen und bewertungsrelevanten Endpunkt an (3).</p> <p>Patienten und deren Familien werden durch die Krebs-Diagnose im Wohlbefinden beeinträchtigt (4). Insbesondere auch das Auftreten von Rezidiven führt zu massiven physischen und psychosozialen Problemen und Herausforderungen (5). Zusätzlich zum primären Ziel, den kurativen Therapieansatz durch die Verhinderung von Rezidiven zu unterstützen, ist es auch ein Anspruch der adjuvanten Therapie, die rezidivfreie Zeit solange wie möglich aufrecht zu erhalten.</p>	<p>Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokales / regionales Rezidiv - Fernmetastasen - Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen - Tod (jeglicher Ursache) <p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von RFS als Morbiditäts-Endpunkt</p>	<p><i>Rezidivfreies Überleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; $p < 0,001$). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
54	<p>Anmerkung: Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</p> <p>Das IQWiG sieht aufgrund der aktuellen methodischen Diskussion der Anforderungen zur Bestimmung einer validen MID für den EQ-5D VAS die Arbeit von Pickard 2007 als nicht zur Ableitung einer MID geeignet an (6-10).</p> <p>Wie das IQWiG bereits anmerkt, werden die Anforderungen an Studien zur Bestimmung einer validen MID aktuell methodisch diskutiert, sodass im Moment noch keine valide Aussage zum Ausgang der Diskussion getroffen werden kann.</p> <p>Im Fall von Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262) sah das IQWiG für den Gesundheitszustand, erfasst über den EQ-5D VAS, die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert noch als geeignet an (11). Als Referenz für die Bestimmung der validen MID wurden die Publikationen von Pickard et al. (12) sowie Walters und Brazier (13) zugrunde gelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>B-MS plädiert daher dafür, bis zum Abschluss der aktuellen methodischen Diskussionen die infrage stehende und bereits in früheren Bewertungen herangezogene Validierungsstudie (12) weiterhin zur Bestimmung der validierten MID anzuerkennen. Damit</p>	<p><i>Gesundheitszustand EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in vorliegender Studie mittels EQ-5D VAS erfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p>Ausführungen zur Erhebung der Symptomatik:</p> <p>Es wurden ausschließlich Auswertungen zum 1. Teil der Studie abgebildet, obwohl eine Erhebung 4 Jahre lang erfolgen sollte, ungeachtet eines Übergangs in Teil 2 der Studie. Für Patienten, welche zum letzten Erhebungszeitpunkt des 1. Studienteils eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufwiesen, wurde im Falle eines Übergangs in Teil 2 diese automatisch als bestätigte Verschlechterung ausgewiesen, ungeachtet der Ergebnisse weiterer Erhebungen aus Teil 2. Im Gegensatz dazu wurde diese Annahme einer bestätigten Verschlechterung nicht getroffen, wenn Patienten sich nicht in Teil 2 der Studie wiederfanden. Im Placebo-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch bereits ein wesentlich höherer Anteil an Patienten in Teil 2 der Studie übergegangen. Demgemäß kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zu Ungunsten des Placebo-Arms deutlich</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wäre auch die Konsistenz der Berücksichtigung der MID gewährleistet.	verzerrt sind. Vor diesem Hintergrund werden die vorgelegten Auswertungen als nicht verwertbar angesehen. Eine zusätzliche Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wäre wünschenswert gewesen.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. 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]. Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [Zugriff: 12.07.2019]. 2018.
2. 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 Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. Stand: 27.06.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [Zugriff: 12.07.2019]. 2019.
3. Zorginstituut Nederland. Vergaderstuk Adviescommissie Pakket - Dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® + Mekinist®) [online]. Stand: 21.06.2019. URL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/vergaderstuk/2019/06/21/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-28-juni-2019/ACP+79-4+Sluisgeneesmiddel+dabrafenib+trametinib.pdf> [Zugriff: 12.07.2019]. 2019
4. Cornish, D., Holterhues, C., van de Poll-Franse, L. V., Coebergh, J. W., Nijsten, T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2009; 20(suppl_6): vi51-vi58.
5. Lamprell, K., Braithwaite, J. When Patients Tell Their Own Stories: A Meta-Narrative Study of Web-Based Personalized Texts of 214 Melanoma Patients' Journeys in Four Countries. *Qualitative Health Research* 2017; 28(10): 1564-1583.
6. Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, Devasenapathy N et al. Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: a systematic survey. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 59.
7. Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining mini-mally important difference estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 58.
8. Devji T, Guyatt G, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. The importance of minimal important differences to inform systematic reviews and clinical practice guidelines: an example. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 76.
9. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587.
10. Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res* 2018; 27(1): 33-40.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 474; Stand: 28.12.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf. Aufgerufen am 21.09.2018.
12. 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.

13. Walters, S. J., & Brazier, J. E. (2005). Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research*, 14(6), 1523-1532

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2019 wurde die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im AJCC-Stadium III (nach 7. AJCC-Version, 2010) mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion veröffentlicht (1).</p> <p>In der Nutzenbewertung schließt das IQWiG auf Seite 51 den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) mit folgender Begründung nicht ein: "Bei der Betrachtung einer Ereigniszeitanalyse des Rezidivs (RFS) 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" (1).</p>	<p>Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokales / regionales Rezidiv - Fernmetastasen - Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen - Tod (jeglicher Ursache) <p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.</p> <p><i>Rezidivfreies Überleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; p < 0,001). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung</p> <p>1. Berücksichtigung von RFS ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse</p> <p>Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung der Morbidität auf den von ihm definierten Endpunkt „Rezidive“. Es berücksichtigt nicht den wissenschaftlich anerkannten und etablierten ereignisgetriebenen Endpunkt RFS.</p> <p>1.1 Rationale für Endpunktdefinitionen und Analysen</p> <p>Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung der Morbidität auf den von ihm definierten Endpunkt „Rezidive“. Der vom IQWiG definierte Endpunkt umfasst auf Einzelereignisebene alle Ereignisse, die auch in dem im Dossier dargestellten Endpunkt RFS enthalten sind. Es berücksichtigt für die Bewertung jedoch nur die Rate dieser Ereignisse.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiGs widerspricht für Roche dem allgemeinen medizinischen Konsens und dem üblichen Vorgehen in der onkologischen Praxis. Die Beurteilung adjuvanter Therapien erfolgt maßgeblich nach Endpunkten (wie RFS oder krankheitsfreies Überleben [DFS]), die mit einer Time-to-Event-Analyse ausgewertet werden (2, 3). Ein Grund für die Anwendung von Techniken der Time-to-event-Analyse ist die Berücksichtigung von zensierten Daten. Statistische</p>	<p>erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standardverfahren wie z.B. einfache Raten (Binomialschätzer) sind durch Nichtberücksichtigung von Zensierungen verzerrt. Umgekehrt ist es so, dass z.B. der Kaplan-Meier Schätzer (unter Ausschluss konkurrierender Risiken) eine Approximation der unzensierten, aber aufgrund der Zensierung nicht beobachtbaren Ereignisraten darstellt. In dieser Hinsicht stellen Techniken der Time-to-event-Analyse eine Re-parametrisierung von Ereignisraten dar, die eine unverzerrte Schätzung basierend auf zensierten Daten ermöglicht.</p> <p>1.2 Patientenrelevanz der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs</p> <p>Grundsätzlich sind die Standard-Endpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien Time-To-Event-Endpunkte anstatt Raten. Der Endpunkt RFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Komponenten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt (2–5). Das rezidivfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod (6). Der Endpunkt RFS umfasst das Auftreten eines Ereignisses und dessen zeitliche Dimension. Beide Komponenten sind für die Patienten relevant.</p> <p>In der Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung von RFS in Form einer Time-to-Event-Analyse heißt es, es sei unklar, welche Bedeutung – für den Krankheitsverlauf – eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs habe.</p> <p>Für Patienten und deren Lebensplanung macht es einen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschied, ob das Rezidiv nach 1 Jahr, nach 5 oder 10 Jahren oder später auftritt. Das Auftreten von Rezidiven führt zu weiteren belastenden und zeitintensiven therapeutischen Maßnahmen wie z.B. Operationen, Radiotherapien und weiteren systemischen Therapien. Je früher Rezidive eintreten, desto kürzer ist die Zeit ohne Beeinträchtigung und je früher ein Fernrezidiv auftritt, desto früher ändert sich die Lebensperspektive der Patienten, denn sie befinden sich unumkehrbar im palliativen Therapiesetting.</p> <p>1.3 Stellenwert des Endpunkts RFS</p> <p>In Situationen, in denen eine Heilung das Therapieziel darstellt, empfiehlt die EMA explizit RFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention (6). RFS und die Auswertung mittels Time-to-event-Analyse ist daher bei einem Großteil adjuvanter klinischer Studien ein gebräuchlicher und allgemein akzeptierter Endpunkt (7–11).</p> <p>Auch für medizinische Experten und Fachgesellschaften ist RFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen wird (12). Im Beschluss zum Arzneimittel Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) ging der Endpunkt DFS in Form einer Time-to-Event-Analyse zudem als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ein (13).</p> <p>Deshalb ist aus medizinischer Sicht der Endpunkt RFS,</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse, der adäquate Endpunkt zur Beurteilung des Vorteils einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit Melanom. Fazit Aus Sicht von Roche sollte der ereignisgetriebene Endpunkt RFS, ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse, zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Nutzenbewertung Pembrolizumab Melanom Adjuvanz; 2019; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3011/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-446.pdf.
2. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(1).
3. Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(13):998–1003.
4. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Ann Oncol* 2015; 26(5):873–9.
5. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):2127–32.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5; 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [zuletzt geprüft am: 11.07.2019].
7. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1845–55.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1824–35.
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1813–23.
10. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19(4):510–20.
11. 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; 378:1789-1801
12. DGHO. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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); 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab in einem der neuen Anwendungsgebiete ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Mela-noms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach voll-ständiger Resektion bei Erwachsenen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA das „beobachtende Abwarten“ fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich anhand der Ergebnisse einer laufenden randomisiert-kontrollierten Studie, bei der das IQWiG einen erheblichen Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven bzw. eine Reihe an negativen Effekten bei schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen sieht.</p>	
<p>Endpunkte "Rezidivfreies Überleben" (RFS) und „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) sind unmittelbar</p>	<p>Die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben umfassen folgende Einzelkomponenten:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen</p> <p>Das IQWiG schließt die im Dossier aufgezeigten großen Vorteile für den Endpunkt "Rezidivfreies Überleben" (RFS) aus seiner Bewertung aus. Das IQWiG begründet zunächst, dass Rezidive patientenrelevante Ereignisse sind, da das Auftreten das Scheitern des Heilungsversuchs durch den kurativen Therapieansatz bedeutet. Bei der Betrachtung des Endpunktes „Rezidivfreies Überleben“ sei es jedoch möglich, dass ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bestünde. Laut IQWiG sei es dabei unklar, welche Bedeutung die Verschiebung eines Rezidivs habe. Aus diesem Grund stuft das IQWiG nur den Endpunkt "Rezidive" als grundsätzlich geeignet ein.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist nach Auffassung des vfa insgesamt weder sachgerecht noch verhältnismäßig.</p> <p>Der Endpunkt "Rezidivfreies Überleben" (RFS) ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Alle Komponenten des kombinierten Endpunkts RFS sind (auch nach Auffassung des IQWiG) patientenrelevant. Zugleich ist es bei der Analyse onkologischer Studien in der Nutzenbewertung seit Jahren ein etablierter Standard, bei vorhandenen Unterschieden in der Beobachtungsdauer, die Ergebnisse als zeitadjustierte Analysen zu berichten und zu akzeptieren. Es ist somit nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG die relevanten Informationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lokales / regionales Rezidiv - Fernmetastasen - Lokales / regionales Rezidiv und Fernmetastasen - Tod (jeglicher Ursache) <p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Relatives Risiko (RR): 0,63; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,74]; p-Wert < 0,001). 30,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 48,7 % im Placebo-Arm erlitten bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein Rezidiv.</p> <p><i>Rezidivfreies Überleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Therapie mit Pembrolizumab (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95 %-KI: 0,44; 0,72]; p < 0,001). Im Pembrolizumab-Arm war die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, wohingegen diese im Vergleichsarm 21,7 Monate betrug.</p> <p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus der zeitadjustierten Analyse beim Rezidivfreies Überleben als soweit irrelevant einstuft, dass die Ergebnisse nicht eingeschlossen werden. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass zeitadjustierte Analysen zu ereignisgetriebenen Endpunkten wie RFS oder DFS vom G-BA als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (siehe Beschluss zum Wirkstoff Nivolumab vom 21.02.2019). Die zeitadjustierten Analysen mit RFS ermöglichen (im Gegensatz zu den Rezidivraten) laut G-BA auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rzidivereignisse und der Todesfälle. Der Ausschluss der Daten zum Endpunkt RFS steht somit im Widerspruch zur bestehen Verfahrenspraxis des G-BA. Die Relevanz des Endpunktes RFS lässt auch zudem auch durch die Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren und den darin vorgebrachten Voten der medizinischen Fachgesellschaften ableiten.</p> <p>Auch für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) liegen nach Angaben des Herstellers sehr große Vorteile für Pembrolizumab vor. Nach Auffassung des vfa ist dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p>	<p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist festzustellen, dass der Ausschluss der Endpunkte RFS und TFST weder sachgerecht noch verhältnismäßig ist. Die Ergebnisse dieser Endpunkte sollten vom G-BA in seiner Bewertung adäquat gewürdigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.07.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms (2019-04-01-D-446)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der adjuvanten Behandlung des Melanoms vom 27.06.2019 Stellung.</p> <p>Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt auch in Deutschland weiterhin an. Trotz verstärkter Früherkennungsbemühungen ist die altersstandardisierte Mortalität bislang nicht gesunken. Demographisch bedingt ist in absoluten Zahlen ein steigendes Aufkommen fortgeschritten metastasierter Patienten zu erwarten.[1]</p> <p>Im fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehört das metastasierte Melanom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.[2]</p> <p>Mit der Zulassung von Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) und den anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab als Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden.[3] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[4, 5] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert.</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden.</p> <p>Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen, seit 2016 auch die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab.</p> <p>Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein Großteil der Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Patienten mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie.</p> <p>Bis vor kurzem war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFNα). Interferon führt relativ unspezifisch zur einer Aktivierung des Immunsystems, damit potentiell zu Verstärkung einer tumorspezifischen Immunität und damit der Kontrolle oder Eliminierung okkulten Tumorzellen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Unter den verschiedenen verfügbaren Therapieschemata (Hochdosistherapie, niedrig dosierte subkutane IFN-Therapie) konnte sich nach einer Vielzahl von Studien keine eindeutige Beziehung zwischen Dosis oder Dauer der Therapie und ihrer Wirksamkeit erweisen. Aus verschiedenen Metaanalysen lässt sich ableiten, dass die relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidives zwischen 10 und 20 Prozent liegt (Hazard-Ratio grob zwischen 0,8 und 0,9).[6] Die Abwägung zwischen Nutzen einer Interferonbehandlung und deren Nebenwirkungen führte zu einem letztlich nur begrenztem Einsatz dieser Therapie in der adjuvanten Situation.[7]</p> <p>2018 erfolgte die zunächst Zulassung von Nivolumab für Patienten mit lokoregionär oder fernmetastasiertem Melanom nach vollständiger chirurgischer Resektion in Europa, im Dezember 2018 auch die für Pembrolizumab in der folgenden Indikation: "<i>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.</i>"</p>	

Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms

In einer 2016 publizierten Phase-III-Studie (EORTC-18071 bzw. BMS CA184-029) zum Einsatz des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit vollständig resezierten lokoregionären Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms (Stadium III) gezeigt werden.[8] Die Rezidivrate nach 5 Jahren lag bei unbehandelten Kontrollen bei 70 Prozent, bei Ipilimumab-Behandelten bei 59 Prozent (Hazard-Ratio 0,76; 95%-CI 0,64-0,89). Das HR für das Gesamtüberleben war entsprechend (HR=0,72; 95%-CI 0,58-0,88), womit Ipilimumab prinzipiell eine erfolgreiche Therapieoption für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko darstellt. Die Therapie ist jedoch nebenwirkungsreich, zumal das eingesetzte Schema in der 18071-Studie deutlich intensiver ist als die zugelassene palliative Therapie mit Ipilimumab in der metastasierten Situation. Statt der 3mg/kg-Dosierung kamen 10mg/kg zum Einsatz und der Einleitungsphase mit 4 Infusionen alle 3 Wochen folgte eine vierteljährliche Erhaltungsphase für insgesamt drei Jahre Behandlungsdauer.

Unter Ipilimumab in der EORTC-18071 hatten mehr als 50 Prozent der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4), darunter viele (45%) therapiebedingte UE. Die Nebenwirkungen waren insgesamt überwiegend immunvermittelt und teils fatal (5 Todesfälle bei 471 Behandelten). Insgesamt führten Nebenwirkungen (alle Grade) bei 48 Prozent der Behandelten zum Therapieabbruch. Während Ipilimumab von der FDA in den USA als adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen ist, kam es in Europa nicht zu einem formalen Zulassungsverfahren.

Der erfolgreiche Einsatz von PD-1-Antikörpern beim metastasierten Melanom war Grundlage für deren Einsatz in Studien zur adjuvanten Therapie. Nivolumab wurde in der BMS-CA209-238 Phase-III-Studie (Checkmate 238) gegenüber Ipilimumab geprüft.[9] Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Patienten unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab knapp 30 Prozent der Patienten. Dies entsprach einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,65 (95%-CI 0,51-0,83). Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen unter Nivolumab überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 versus 46% unter Ipi).

Daten zum Einsatz des PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente Ergebnisse. Patienten (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei Wochen oder Placebo. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate bei Unbehandelten 39

Prozent gegenüber 25 Prozent unter Pembrolizumab. Die Hazard-Ratio betrug 0,57 (98,4%CI 0,43-0,74). [10]

Die Verträglichkeit von Pembrolizumab war vergleichbar mit der Verträglichkeit in der palliativen Situation und sehr ähnlich der von Nivolumab. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse waren überwiegend immunvermittelt (knapp 15% Grad 3/4 Nebenwirkungen) und in 13,8 Prozent Grund für einen Therapieabbruch. Beide PD1-Antikörper-Therapien sind zwischenzeitlich zur Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und Gegenstand einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Melanom.

Für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III steht mit Dabrafenib/Trametinib eine weitere Neuzulassung in der adjuvanten Situation zur Verfügung. Auch hier findet sich in der Phase-III Combi-AD-Studie mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.[11]

In der Übersicht ergeben sich folgende Kenndaten für die neu zugelassenen adjuvanten Therapien des Melanoms:

	CM238		COMBI-AD		KN054	
Patient Population	Completely resected stage IIIB / C or IV melanoma		Completely resected, BRAF V600E/K - positive stage IIIA / B / C melanoma		Completely resected stage IIIA / B / C melanoma	
Therapie	Nivo	Ipi	Dab/Tram	Placebo	Pembro	Placebo
N	453	453	438	432	514	505
RFS HR	0.65 (97.56% CI:0.51-0.83), P<0.0001		0.47 (95% CI: 0.39–0.58), P<0.001		0.57 (98.4% CI: 0.43–0.74), P<0.001	
12-m RFS Rate, %	71	61	88	56	75	61
18-m RFS Rate, %	66	53	N/A	N/A	71	53
36-m OS Rate, %	N/A	N/A	86	77	N/A	N/A
Grad 3-5 ADR,%	14	46	31	5	15	3
Abbruch wg AE, %	10	43	26	3	14	2

Es zeigt sich in der Tendenz eine ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio um 0,5 sowohl für Pembrolizumab als auch für Dabrafenib/Trametinib bei BRAF-positiven Patienten.

Wenn man berücksichtigt, dass der Vergleichsarm in der Checkmate-238 mit Ipilimumab eine im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bereits mit einer Hazard-Ratio von 0,76 signifikant wirksame Behandlung darstellt, ist die Kombination mit einer nochmaligen Hazard Ratio von 0,65 zwischen diesen beiden aktiven Substanzen letztlich ein Surrogat einer anzunehmenden Hazard-Ratio zwischen Nivolumab und Plazebo.

Damit liegen aktueller mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten mit Hochrisikomelanomen eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.

Eine Besonderheit in der Keynote-54 Studie stellt die Analyse der Inzidenz von Fernmetastasen dar. Trotz deutlich verbesserter Therapieoptionen in der fernmetastasierten Situation ist dieses Stadium für die Mehrzahl der Patienten immer noch mit einer unheilbaren Prognose verbunden und die Mehrzahl der Patienten verstirbt innerhalb von 5 Jahren an der Erkrankung.

Daher ist die Beobachtung innerhalb der Keynote-54 Studie, dass unter Pembrolizumab lediglich ca. 17 Prozent der Patienten Fernmetastasen entwickelten, während dies unter Placebo etwa 30 Prozent waren, von großer Bedeutung.

Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit Melanom mit hohem Rezidivrisiko folgende Punkte adressieren:

1. die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bringt einen erheblichen Prognosevorteil für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko.
2. Potentielle Nebenwirkungen der Therapie stellen in der Abwägung einen vertretbaren Nachteil für betroffene Patienten dar, insbesondere da lebensbedrohliche Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende bleibende Schäden selten sind.
3. Nach den vorliegenden Daten erhöht Pembrolizumab mit hoher Wahrscheinlichkeit die Heilungsrate von Patienten im operierten Stadium III des Melanoms

Daher nimmt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie wie folgt Stellung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten besonders im Hinblick auf eine mögliche Heilung der Erkrankung um Größenordnungen höher einzustufen. Daher erscheint die schematische Abwertung des Zusatznutzens aufgrund einer vergleichsweise niedrigen Häufigkeit schwerer oder sehr schwerer Nebenwirkungen unverhältnismäßig.</p> <p>Der Nutzen einer adjuvanten Immuncheckpointtherapie mit PD-1-Antikörpern stellt einen wesentlichen Durchbruch für Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir schlagen aufgrund der dargestellten Studiendaten eine Qualifizierung der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab im Sinne eines erheblicher Zusatznutzens vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, *Hautkrebsscreening in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt, 2015. 112(38): p. 629-34.
2. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(4): p. 527-34.
3. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(17): p. 1889-94.
5. McDermott, D., et al., *Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma*. Cancer Treatment Reviews, 2014. 40(9): p. 1056-64.
6. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the National Cancer Institute, 2010. 102(7): p. 493-501.
7. Harries, M., et al., *Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS)*. International Journal of Clinical Practice, 2017. 71(5).
8. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy*. New England Journal of Medicine, 2016. 375(19): p. 1845-1855.
9. Weber, J., et al., *Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. 377(19): p. 1824-1835.
10. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(19): p. 1789-1801.
11. Long, G.V., et al., *Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017.

5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab Melanom adjuvant
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das zweite Verfahren in dieser Therapieindikation. Pembrolizumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">G-BA</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>beobachtendes Abwarten</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III entspricht einer der drei, zurzeit eingesetzten Optionen der adjuvanten Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Interferon alpha ○ Nivolumab ○ beobachtendes Abwarten 				G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierungen im spezifischen Teil verwiesen.</p>	
G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer				IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie KEYNOTE 054 (EORTC 1325) zum Vergleich von Pembrolizumab versus beobachtendem Abwarten. • Pembrolizumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,56. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Pembrolizumab höher als unter Placebo, auch die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche. • Lebensqualität und Patienten-berichtete Symptomatik zeigten keine Unterschiede in den beiden Studienarmen. • Daten zum Gesamtüberleben liegen bisher nicht vor, eine Interim-Analyse zum Gesamtüberleben ist nicht vorgesehen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad XX (Skala 1 (niedrig) – 4 (hoch)). <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksame Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit müssen die geeignete Patientengruppe für die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint- und/oder gezielten BRAF/MEK-Inhibitoren identifizieren und den Zusatznutzen nachhaltig quantifizieren.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.</p> <p>Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet.</p> <p>Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Inzwischen liegen Daten aus mehr als 20 randomisierten Studien vor. Dosierung, Therapiedauer, Applikationsform und chemische Zubereitung von Interferon alpha waren in den Studien unterschiedlich. Basis der Bewertung in Leitlinien sind mehrere Metaanalysen, siehe auch Tabelle 2. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3].</p> <p>Auf der Basis dieser Daten empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom, dass Patienten im AJCC-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden soll. Gleichzeitig wird auf die z. T. sehr belastenden Nebenwirkungen hingewiesen [4].</p> <p>Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom werden BRAF Inhibitoren in der adjuvanten Therapie getestet. In der Studie COMBI-AD führte die Kombination Dabrafenib + Trametinib bei Patienten im Stadium III zur signifikanten Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 und 4 Jahren. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten der Kombination, erreichte aber nicht die für die Interim-Analyse präspezifizierte Signifikanzschwelle [5, 6]</p> <p>In der ersten Publikation der BRIM8-Studie zum Wert von Vemurafenib zeigte sich eine Verlängerung der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>medianen krankheitsfreien Überlebenszeit sowohl in den Stadien IIC/IIIA/IIIB als auch im Stadium IIIC. Im Stadium IIIC war der Unterschied nicht signifikant mit überlappenden Konfidenzintervallen. Aufgrund des hierarchischen Studiendesigns wurde die Gesamtstudie als negativ bewertet [7].</p> <p>Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Als zweites Arzneimittel aus dieser neuen Klasse von Immuntherapeutika wurde Nivolumab zugelassen, basierend auf einer randomisierten Studie im Vergleich zu Ipilimumab. Der G-BA hat Anfang 2019 für Nivolumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.</p> <p>Mit Pembrolizumab wurde jetzt der zweite Anti-PD-1 Antikörper für die adjuvante Therapie im Stadium III zugelassen.</p>						
<p>Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</p>						
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002
Eggermont, 2015 [8] Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 27,6 ^{3,6} 0,664 p = 0,0008	n.e. ⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weber, 2017 [9] Dossier	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10 mg / kg KG	Nivolumab	906	24,1 vs 30,8 ³ 0,65 p < 0,001	
Eggermont, 2018 [10]	Stadium III	Placebo	Pembrolizumab	1019	21,7 vs n.e. ³ 0,56 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der Standard zur adjuvanten Therapie im Stadium III ist aufgrund der raschen Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Melanoms im Wandel. Optionen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon alpha, basierend auf der „Soll“-Empfehlung in der aktuellen S3 Leitlinie der AWMF [4] - Nivolumab, basierend auf der Zulassungsstudie mit Überlegenheit gegenüber Ipilimumab [9] - abwartendes Verhalten, basierend auf der Patienten-individuellen Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen der Immuntherapie. 	<p>Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>Weiterhin stehen seit Juli 2018 Nivolumab sowie seit August 2018 für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-Mutation die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mit Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde durch den G-BA für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Dabei standen sehr deutliche Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen durch Nebenwirkungen gegenüber. U. a. aufgrund einer sehr kurzen Beobachtungsdauer und aufgrund dessen, dass der Bewertung ein indirekter Vergleich zugrunde lag, waren die Daten jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2021 befristet.</p> <p>Für die Kombination Dabrafenib + Trametinib stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Es zeigten sich sehr deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive und deutliche Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitig relevanten Nachteilen bezüglich Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Überlebenszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.</p> <p>Der therapeutische Stellenwert von Nivolumab sowie der Kombination Dabrafenib + Trametinib ist insgesamt derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daher wurden Nivolumab sowie die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie KEYNOTE 054 zum randomisierten Vergleich von Pembrolizumab vs beobachtendem Abwarten. Die Studie wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als Studie</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie KEYNOTE-054 zugrunde.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EORTC 1325 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium III. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> <p>Datenschnitt für die Publikation war der 2. Oktober 2017, für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers der 2. Mai. 2018.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Eine eigene Auswertung zum Einfluss der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit aus der Studie KEYNOTE 054 liegt bisher nicht vor, eine Interimsanalyse ist nach Studienprotokoll nicht vorgesehen. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts hatten 30,1 der Patienten im Placebo-Arm einen PD-1/PD-L1-Inhibitor als Folgetherapie erhalten versus nur 3,9% der Patienten im Pembrolizumab. Dieses Ungleichgewicht kann die Auswertung der Mortalität langfristig beeinflussen.</p> <p>Wegen der hohen Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der metastasierten Situation ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudie erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie KEYNOTE</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Gemäß Studienprotokoll war zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts in der Studie KEYNOTE-054 keine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 25 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 35 Patienten im Placebo-Arm verstorben.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	054.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben</p> <p>Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054. Pembrolizumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,56; Median nicht erreicht). Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen sind stabil, der Hazard Ratio von 0,57 beim ersten Datenschnitt versus 0,56 beim zweiten Datenschnitt ist fast identisch.</p> <p>Die Analysen der präspezifizierten Subgruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter ≤ 65 Jahre, Stadium III A-C, PD-L1-</p>	<p>Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Da jedoch die Beobachtungszeit (21,6 Monate im Median) zum 2. Datenschnitt relativ kurz und nicht ausreichend lang ist, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 3 Jahren nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden, lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Expression oder BRAF-Mutationsstatus. Der Effekt von Pembrolizumab ist stärker bei Patienten mit Tumorulceration, der Unterschaber aber statistisch nicht signifikant.</p> <p>Die Daten zum rezidivfreien Überleben werden durch die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie unterstützt. Diese Zeit ist im Pembrolizumab-Arm signifikant länger (HR 0,40).</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie KEYNOTE 054 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwandt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie zum Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS werden als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Entsprechend werden auch die Auswertungen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 als nicht verwertbar angesehen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Pembrolizumab bei 31,6% vs 18,5% im Kontrollarm. In der Auswertung aller Nebenwirkungen stehen im Vordergrund: Fatigue (37,1%), Hautreaktionen (28,3%), Diarrhoe (19,1%), Hypothyreose (14,3%), Arthralgie (12,0%) und Übelkeit (11,4%) Hyperthyreose (10,2%). Die Rate von Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen lag im</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich relevante Nachteile aufgrund einer —Zunahme schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und von Abbrüchen wegen UEs. Im Detail zeigte sich insbesondere eine Zunahme der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und schwerer immunvermittelter unerwünschter Ereignisse. Bei weiteren spezifischen UEs zeigten sich ebenfalls ausschließlich Nachteile.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab- höher als im Placebo-Arm (13,0 vs 2,2%).	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Mit der institutseigenen Methodik wird der Vorteil von Pembrolizumab beim rezidivfreien Überleben als erheblich bewertet. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab adjuvant: XX</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit dem Verfahren zu Nivolumab in der adjuvanten Immuntherapie des Melanoms wurden die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie gebracht [9]. Primäres Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven, langfristig die Reduktion der krebsspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Die Festlegung eines abwartenden Verhaltens statt von Interferon alpha entspricht durchaus dem praktischen Vorgehen bei vielen Patienten aufgrund der nur relativ geringen Verbesserung der Überlebenszeit durch Interferon alpha und der hohen Rate belastender Nebenwirkungen. So hat sich auch die EORTC verhalten, die den alten Standard mit Interferon alpha in ihren vorherigen Standard intensiv geprüft hatte. In der aktuellen Situation ist auch Nivolumab eine angemessene ZVT nach der etwas früheren Zulassung und der Bewertung durch den G-BA von Anfang 2019. - Endpunkte: Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Das rezidivfreie Überleben ist signifikant länger unter 	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens stellte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-054 dar. In dieser wird Pembrolizumab gegenüber Placebo, welches in Zusammenhang mit dem Untersuchungsregime als hinreichende Annäherung an „Beobachtendes Abwarten“ gewertet wird, verglichen.</p> <p>Pembrolizumab zeigt im Vergleich zu beobachtendem Abwarten einen statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer lässt sich das Ausmaß dieses Vorteils jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht eindeutig quantifizieren.</p> <p>Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben sowie keine verwertbaren Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität vor.</p> <p>Den Vorteilen in Bezug auf Rezidive stehen relevante Nachteile in Bezug auf Nebenwirkungen durch insbesondere eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen gegenüber.</p> <p>Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pembrolizumab als unter Placebo. Eine Alternative ist das ereignisfreie Überleben mit Einschluss von Rezidiv und Tod als Ereignis. So versteht wohl auch der G-BA diesen Endpunkt, wie der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier anmerkt. Das Gesamtüberleben ist angesichts der Vielfalt und Heterogenität der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt zur Bewertung der Intervention „Pembrolizumab“ geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppen: Subgruppenanalysen sind relevant für die Weiterentwicklung von Studien und Versorgung. Hier zeigten sich in KEYNOTE 054 keine signifikanten Unterschiede bei bisher als relevant eingestuften Parametern wie Tumorstadium, Alter oder PD-L1-Expression. Die Relevanz der Ulceration muss weiter beobachtet werden. - Pembrolizumab oder Nivolumab? Im direkten Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo liegt der Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben bei 0,56, in indirekten Vergleich von Nivolumab vs Placebo lag er bei 0,53. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus. <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie.</p>	<p>In der Gesamtschau liegt ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2019
von 10.00 Uhr bis 10.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Gebhardt
Herr Prof. Dr. Weichenthal

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Glockner
Herr Nouvertné

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Keilholz
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Herr Dörfer
Herr Herz
Herr Weißflog
Herr Wiefarn

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Frau Dr. Holzer
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Garbe
Herr Prof. Dr. Nindl

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Pembrolizumab zum Anwendungsgebiet Melanom begrüßen. Es ist eine mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 unserer Verfahrensordnung.

Zunächst einmal: Zu dieser Anhörung sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen, so vom pU MSD Sharp & Dohme, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der ADO, von der DGHO, von Bristol-Myers Squibb, von Roche Pharma, von Sanofi-Aventis und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Daher muss ich zunächst einmal die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind Herr Dörfer, Herr Herz, Herr Weißflog und Herr Wiefarn von MSD, dann von der ADO Herr Professor Gebhardt und Herr Professor Weichenthal. Von der DGHO ist Herr Professor Keilholz anwesend. Herr Wörmann kommt noch, wie ich gehört habe; er ist zumindest noch nicht da. Außerdem haben wir von Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Glockner und Herrn Nouvertné; schönen guten Tag! Ferner sind anwesend Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Sommer von Roche, dann Frau Dr. Garbe und Herr Professor Nindl von Sanofi-Aventis sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Seien Sie herzlich willkommen!

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich zwei Fragen, zum einen an den pharmazeutischen Unternehmer und zum anderen an die Kliniker. In die vorliegende Studie KEYNOTE-054 wurden Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen nicht eingeschlossen. Gibt es dafür einen bestimmten Grund? Das würden wir gerne erfahren. Vielleicht können Sie in Ihrem Eingangsstatement dazu etwas sagen.

An die Kliniker habe ich folgende Frage: In der Dossierbewertung wird der Beobachtungszeitraum der Studie KEYNOTE-054 als zu kurz betrachtet. Dies hatte auch Auswirkungen auf das Abstimmungsverhalten in der EMA. Dort stimmten zehn Stimmberechtigte mit Verweis auf ein zu diesem Zeitpunkt zu kurzes Follow-up nicht für eine Zulassung. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie eine Bewertung, nämlich die des Auftretens von Rezidiven, auf Basis der vorliegenden Daten ein? – Das sind meine Fragen.

Ich darf Sie nun bitten, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, darauf zu achten, dass Sie bitte immer, da wir Wortprotokoll führen, Ihren Namen und die Organisation oder das Unternehmen benennen, von der oder dem Sie kommen. Seien Sie, weil wir hier eine schreckliche Akustik haben, bitte so freundlich, möglichst nahe an das Mikrofon heranzugehen, damit wir uns gegenseitig unangestrengt verstehen können. – Wer von Ihnen ergreift das Wort? – Herr Weißflog, bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung.

Bevor ich gleich in die Materie einsteige, würde ich Ihnen aber gerne noch die Kollegen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Ganz links sitzt Stefan Wiefarn, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir Kollege Christoph Dörfer, im Bereich Market Access für das Melanom und weitere Indikationen verantwortlich, rechts von mir mein Kollege Tobias Herz, bei MSD in der Medizin für das Melanom und weitere Indikationen verantwortlich. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Bei 50 Prozent der Melanompatienten besteht nach einer erfolgreichen Operation das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung: Sie bekommen ein Rezidiv. Die einzig empfohlene und zugelassene Behandlungsoption war noch bis vor Kurzem eine adjuvante Interferontherapie. Wegen der toxischen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt hat und zu vielen Therapieabbrüchen führte, kam dies allerdings nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten infrage. Der Großteil der Patienten wurde nicht behandelt bzw. es wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs abgewartet. Auch heute ist es noch so: Kommt für Patienten aus medizinischen Gründen eine adjuvante Therapie nicht infrage bzw. willigen sie aus anderen Gründen nicht in eine solche Therapie ein, wird unter engmaschiger Beobachtung abgewartet. Für diejenigen Patienten aber, die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen, war und ist aufgrund der hohen Rezidivgefahr des Melanoms und der damit einhergehenden steigenden Sterblichkeit der Bedarf an besser wirksamen und vor allem an besser verträglichen adjuvanten Therapien sehr hoch.

Mit Pembrolizumab steht nun schon seit dem letzten Jahr eine Therapieoption zur Verfügung, die das rezidivfreie Überleben im Vergleich zum beobachtenden Abwarten erheblich verlängert und das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, fast halbiert. Konkret bedeutet das für die Patienten eine Verringerung des Rezidivrisikos um 44 Prozent und damit eine große Steigerung der Aussicht auf Heilung. Das haben wir mit unserer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie mit über 1.000 eingeschlossenen Patienten im direkten Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT gezeigt. Zudem haben wir damit die breiteste Evidenz in diesem Indikationsgebiet für Stadium-III-Patienten vorgelegt, nämlich für alle Substadien – A, B und C –, für PD-L1-positive wie –negative sowie für BRAF-positive wie –negative Patienten.

Für das heutige Verfahren ist neben den Punkten, die Sie schon erwähnten, für uns ein Punkt noch von besonderer Bedeutung: Die großen therapeutischen Fortschritte beim primären Behandlungsziel Heilung überwiegen unseres Erachtens den zu erwartenden Nachteil bei den Nebenwirkungen bei einem Vergleich gegen Placebo erheblich. Die Lebensqualitätsdaten unserer Studie zeigen zudem, dass sich die Nebenwirkungen nicht in einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nach unserer Auffassung nicht gerechtfertigt.

Damit möchte ich es auch schon bewenden lassen und kurz zusammenfassen: Durch die Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und bisher nicht gezeigte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der heute immer noch versorgungsrelevanten zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Patienten erreicht. Dieser Nutzen ergibt sich vor allem durch die erhebliche Verringerung des Rezidivrisikos und damit letztlich durch eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. In der Gesamtschau leiten

wir daher für Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben einiges zu den Lebensqualitätsdaten gesagt, ebenso zu den Morbiditätsdaten. Das IQWiG schreibt in seinem Bericht, dass die Daten nicht ausgewertet werden können, und argumentiert insbesondere dahingehend, dass die Datenanalyse post hoc durchgeführt worden sei. Können Sie dazu, warum Sie das so gemacht haben, etwas sagen?

Herr Weißflog (MSD): In der Tat macht es wahrscheinlich Sinn, dass wir noch einmal einen ganz kurzen Blick auf das Studiendesign werfen. Herr Wiefarn würde das übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte, Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Sie haben es eben schon angesprochen: Die bestätigte Verschlechterung war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Aber es war auch keine sonstige andere AMNOG-relevante Analyse im Protokoll präspezifiziert. Im Studienprotokoll der KEYNOTE-054 war weder die bestätigte noch die normale Verschlechterung präspezifiziert. Im Rahmen des AMNOG werden ja regelhaft Analysen post hoc durchgeführt, und die Analyse, die Sie ansprechen, haben wir ebenfalls post hoc durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die nochmalige Erläuterung, dass da tatsächlich im Protokoll keine Responderanalyse präspezifiziert war. Es ist richtig, dass wir dann durchaus auch mit Post-hoc-Analysen arbeiten, haben aber dann natürlich einen ganz besonders kritischen Blick darauf, ob da Möglichkeiten ergebnisgesteuerter Berichterstattung bestehen oder auch nicht.

Was uns jetzt hier in dieser Bewertung auffällt – da beziehe ich auch die Bewertung ein, die wir später am Vormittag beim Lungenkarzinom diskutieren werden –, ist der Umstand, dass Sie in den verschiedenen Projekten unterschiedlich vorgehen. Es ist immer post hoc, beim Melanom errechnen Sie eine bestätigte Verschlechterung, bei der Lunge eine Verschlechterung. Da ist für uns schon erst einmal nicht nachvollziehbar, warum Sie das unterschiedlich handhaben.

Was wir insbesondere beim Melanom für sehr kritisch halten, ist der Umstand, dass Sie nicht den gesamten Studienzeitraum auswerten, sondern dass Sie diverse Zensierungen nach der ersten Studienphase durchführen und es im Dunkeln bleibt, was mit den Ereignissen nach diesem Therapiewechsel geschieht, und das Ganze post hoc. Ich muss sagen, das ist für uns schwierig; da bestehen Gestaltungsmöglichkeiten, die wir so als nicht akzeptabel empfinden. Deshalb hätten wir uns vorgestellt, dass Sie einfach den gesamten Studienzeitraum mit allen Daten auswerten und nicht diese Auswahl treffen, also die Entscheidung fällen, beim Übergang von der Ersttherapie in die Folgetherapie zu zensieren. Aus ganz verschiedenen Gründen halten wir das für sinnvoller. Für mich steht also zuerst

folgende Frage: Warum haben Sie beim Melanom post hoc bestätigt ausgewertet und bei der Lunge unbestätigt?

Die zweite Frage wäre erneut: Warum werten Sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum aus? Ich meine, das ist ja etwas sehr Positives in dieser Studie, dass Sie über den Therapiewechsel hinaus beobachtet haben. Aber warum werten Sie das dann nicht aus?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Zunächst will ich auf die erste Frage antworten, warum wir uns für die bestätigte Verschlechterung entschieden haben. Besonders im adjuvanten Setting sind langfristige Effekte von großer Bedeutung. Wir denken, dass hier die bestätigte Analyse einfach das bessere Bild aufzeigt.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir nur Teil 1 einbezogen haben: Die Studie KEYNOTE-054 gliedert sich in zwei Teile. Den Teil 1 bildet der adjuvante Teil; Teil 2 tritt ein, sobald ein Patient nach einem Rezidiv von dem Placebo- oder in dem Pembrolizumab-Arm wechselt oder eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab erfährt. Ziel von Pembrolizumab ist es, Rezidive zu vermeiden, und diese Fragestellung wird ausschließlich in Teil 1 der Studie beantwortet. Aus diesem Grund haben wir unsere Analysen ausschließlich auf Teil 1 der Studie bezogen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ergänzend, einfach als Rückmeldung dazu: Wir denken, für die Patienten ist wichtig, was im weiteren Verlauf ihrer Behandlung nach dem Behandlungsstart dieser adjuvanten Pembrolizumab-Therapie passiert. Deshalb ist es für den Patienten aus unserer Sicht sehr relevant, auch zu wissen, welchen Einfluss diese adjuvante Therapie auf Folgetherapien und darauf hat, wie er sein Leben unter dieser Folgetherapie führen kann. Deshalb würden wir es nach wie vor für relevant halten, die Daten vollständig auszuwerten.

Noch etwas bezüglich der bestätigten Verschlechterung: Ja, es ist richtig, dass grundsätzlich eine solche bestätigte Verschlechterung uns mehr Sicherheit gibt, ob es tatsächlich etwas ist, was für den Patienten Bestand hat. Dann hätte ich allerdings erwartet, dass Sie das in den Lungenindikationen genauso auswerten, weil es da aus meiner Sicht die gleiche Rolle spielt. Auch ein Patient in einer späteren Linie der Therapie möchte natürlich eine nachhaltige Verbesserung seiner Lebensqualität erreichen, und er möchte im Zweifelsfall auch wissen, dass das nicht nachhaltig ist, was Sie da sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Weil es in den Bewertungen und auch in der jetzigen Diskussion so intensiv debattiert wird, will ich es gerne auch noch einmal kommentieren: Für uns seitens der Klinik ist natürlich auch interessant, wie sozusagen der Verträglichkeitsaspekt einer adjuvanten Therapie ist. Nur muss ich ganz ehrlich sagen, dass ich, wenn dies jetzt über diesen zweiten Zeitraum mit ausgewertet würde, überhaupt nichts wüsste. Einmal abgesehen davon, dass es durch dieses Design, dass eben für die Placebo-Patienten dann noch einmal eine Therapieoption aufgemacht wird, hochverzerrt ist, wüsste ich mit diesen Raten gar nichts anzufangen. Ehrlich gesagt, sind für mich die Raten, die hier

für den eigentlich entscheidenden Teil, nämlich die adjuvante Behandlung eines Hochrisikopatienten, angegeben werden, wesentlich aussagekräftiger. Nicht, dass ich die anderen nicht interessant finde; aber das ist für mich die zentrale Bewertung der Verträglichkeit der adjuvanten Therapie, denn dieser Switch hat mit der klinischen Praxis nicht so viel zu tun. Er war eine Option für diese Studienpatienten, aber für die Situation von Rezidivpatienten in der klinischen Praxis heute ist das eine artifizielle Situation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu direkt Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich glaube, jetzt diskutieren wir über zwei unterschiedliche Dinge. Wir haben jetzt die Daten zur Lebensqualität und die Frage diskutiert, dass der Hersteller, wenn er sich entschieden hat, eine bestätigte Verschlechterung zu messen, dann nicht einfach mitten in der Studie einen Cut macht und das nicht weiter auswertet, obwohl er es beobachtet hat. Wir denken also, dass insgesamt die gesamte Studienphase ausgewertet werden soll.

Ich glaube, Sie sprechen jetzt primär über die unerwünschten Ereignisse, also die Nebenwirkungen. Meines Erachtens hört das Erleben des Patienten ja nicht damit auf, dass die adjuvante Therapie zu Ende ist, sondern es findet eine weitere Behandlung statt. Es ist ja so, dass das, was in der Studie als Folgetherapie angeboten wurde, nämlich eine Behandlung mit einer Pembrolizumab-Monotherapie, ein zugelassenes Medikament verwendet und deshalb, so würde ich annehmen, für diese Patienten in Deutschland auch zur Verfügung steht. Deshalb ist mir im Moment nicht ganz klar, warum Sie sagen, das sei eine artifizielle Situation. Das ist also nichts, was nur in der Studie gemacht wurde, sondern dieses Präparat ist in der nächsten Linie als Monotherapie zugelassen, und deshalb würde ich annehmen, dass das auch entsprechend eingesetzt wird. Dann ist für mich schon auch Folgendes relevant: Wie geht es dem Patienten weiter auf seinem Lebensweg in dieser Therapie? Dabei ist unbenommen, ob man sich das auch getrennt anschaut, also ob man sich zunächst einmal die Daten bis zum Therapiewechsel anschaut und man sich dann auch die Daten anschaut, die in der Folge auftreten.

Meines Erachtens hat das alles seinen Informationswert, und man muss das in der Gesamtheit anschauen. Was wir aber im Moment in den Studien sehen – das ist etwas, was wir kritisieren –, ist der Umstand, dass die UE-Erhebung einfach aufhört, obwohl natürlich das Erleben des Patienten nicht aufhört und auch die Belastung von Patienten mit Nebenwirkungen nicht aufhört. Meiner Meinung nach sollten wir das weiter beobachten und anschließend in all den sinnvollen Fragestellungen auswerten, die dann bestehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu Herr Professor Keilholz und dann Herr Weißflog.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich bin hier Vertreter der DGHO, aber ich sehe mich auch ein bisschen als Vertreter der EORTC-Melanomgruppe, wo ich lange im Steering Committee war. Wir haben diese Studie als eine vierte von einer Serie adjuvanter Studien durchgeführt und in wesentlichen Teilen konzipiert.

Zu diesem Punkt direkt: Die Phase 2 ist ja noch gar nicht abgeschlossen. In vielen Ländern ist Pembrolizumab für diese Patienten nicht erhältlich, und diese Phase 2 läuft weiter. Was wir jetzt sehen, ist der erste Teil der Phase 2 derjenigen Patienten, die relativ früh nach

Pembrolizumab oder unter Placebo zum Pembrolizumab in der Rezidivsituation wechseln. Da sehen wir, dass die Effizienz der Therapie nicht besonders hoch ist, und wir müssen da die Lebensqualitätsauswertung vornehmen. Sie machen wir auch über eine lange Zeit.

Wir sehen noch nicht den entscheidenden, wirklich längerfristigen Teil der Phase 2. Es wird noch einige Zeit dauern, bis wir wirklich diejenigen Patienten analysieren, die zwei, drei Jahre nach adjuvanter Therapie ein Rezidiv bekommen. Diese Daten können jetzt noch gar nicht vorliegen, aber seitens der EORTC arbeiten wir mit ganz ausführlichen Lebensqualitätsbögen; das ist ja unsere Tradition. – Ich kann später zu den anderen Fragen, die Sie gestellt haben, Herr Zahn, noch Stellung nehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Ich wollte auch nur noch kurz dazu etwas ergänzen, damit das nicht so im Raum stehen bleibt: Der Teil 1 der Studie und die ausgewerteten Daten beantworten die Fragestellung dieser adjuvanten Behandlung des Melanoms vollumfänglich. Es ist also nicht so, dass hier irgendeine Fragestellung nicht abschließend beantwortet ist. Ansonsten kann ich den Ausführungen nur zustimmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, eine davon an den pU. Sie haben gesagt, dass sowohl die bestätigte Verschlechterung als auch die normale Verschlechterung post hoc untersucht wurden. Meine Frage ist einfach nur, warum Sie das bei der Lebensqualität eigentlich erst post hoc eingesetzt und nicht von vornherein so geplant haben. Da bin ich etwas erstaunt. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie Sie da sonst vorgehen.

Die zweite Frage wurde eben schon andiskutiert, und zwar, inwiefern die Phase 2 der Studie in irgendeiner Art und Weise auch etwas abbildet, was nach der Phase 1 auch in der Praxis geschieht. – Sie, Herr Professor Weichenthal, haben gesagt, dies würde die Praxis nicht abbilden; ich nenne es jetzt einmal den Cross-over in dem Pembrolizumab-Arm für den Komparator-Arm und die Möglichkeit, im Pembrolizumab-Arm trotzdem noch einmal Pembrolizumab zu bekommen. Meine Frage ist: Bildet aus Ihrer Sicht der Vergleich nicht die Praxis ab, oder bildet die Option im Komparator-Arm, dann in der zweiten Linie doch noch Pembrolizumab zu bekommen, nicht die Praxis ab? Das würde mich erstaunen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Zu der zweiten Frage: Nein, nicht dass das missverstanden wird. Ein Patient, der jetzt eine Rezidiv-Stadium-III-Situation hat, also mit anderen Worten primär ein Stadium III mit positiven Sentinels hatte, was auch immer, eine Therapie bekommen oder auch keine Therapie bekommen hat und jetzt ein Rezidivstadium III hat, ist sehr wohl ein Kandidat für eine adjuvante Therapie.

Was ich sagen wollte, bezog sich auf Phase 1 dieser Studie, die ganz klar eine randomisierte adjuvante Behandlung analysiert, zusammen mit der Phase 2, die eben diesen sehr, sehr ungleichmäßigen Cross-over abbildet. Ich will es nur noch mal sagen: Wenn ich das recht erinnere, war es lediglich ein Patient aus dem Pembrolizumab-Arm, der wieder mit Pembrolizumab behandelt wurde, während hundert oder so aus dem Placebo-Arm in den

Pembrolizumab-Arm wanderten. Insofern hätte ich ein Problem, hier eine Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse klar auf einen dieser Teile zu beziehen. Ich wäre sehr wohl dabei, zu sagen, man schaut sich den Teil 2 an und betrachtet, ob das Spektrum der Verträglichkeit ähnlich ist wie in dem primären Teil 1. Da bin ich voll bei Ihnen, ebenso, dass dies die klinische Praxis abbildet. Die Situation ist insofern artifiziell, als dass sie durch die Randomisierung und den ungleichmäßigen Cross-over in die Zweitbehandlung mit Pembrolizumab eben keine klare Interpretation zuließe, wenn ich dann Gesamtraten betrachtete.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank.

Frau Dr. Müller: Sie haben sich mehr auf den Vergleich bezogen. Habe ich das richtig verstanden? Anderenfalls hätte mich das auch irritiert. – Ja, okay.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch noch eine Frage an den pU zu diesem Themenkomplex: Wie viele Patienten waren denn eigentlich zu dem Datenschnitt schon in Phase 2? Über wie viele Patienten reden wir also, für die sozusagen die Daten jetzt nicht vorliegen?

Herr Wiefarn (MSD): Insgesamt waren es 109 Patienten aus dem Placebo-Arm und ein Patient aus dem Pembrolizumab-Arm.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler nochmals.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal auf diesen Punkt Phase 1 und Phase 2 zurückkommen. Allein die Tatsache, dass das so ungleich ist, also dass primär die Patienten aus dem Placebo-Arm in die Pembrolizumab-Monotherapie gehen, zeigt uns ja schon, dass das etwas mit der randomisierten Behandlung zu tun hat. Das ist eine direkte Folge dieser randomisierten Behandlung und beschreibt deshalb aus meiner Sicht einfach den Weg des Patienten, der entweder die adjuvante Therapie erhält oder diese Therapie nicht erhält. Wenn er die adjuvante Therapie nicht erhält, kommt es zu diesen Rezidiven, und danach kommt es jetzt in Deutschland – über diese Situation reden wir; in Deutschland steht Pembrolizumab in der Monotherapie in dieser Therapielinie zur Verfügung – zu dieser Pembrolizumab-Monotherapie. Damit bildet das meiner Meinung nach den Behandlungsweg des Patienten in Deutschland eigentlich recht gut ab. Deshalb haben wir einfach beschrieben, dass wir es für sinnvoll halten, diese Patienten tatsächlich mit in die Auswertung hineinzunehmen, sowohl für die Lebensqualität als auch für die unerwünschten Ereignisse, mit all den verschiedenen Auswertungen und Blickwinkeln, die man auf diese Daten haben kann.

Ich möchte erneut auf den Punkt zurückkommen, dass die Phase 2 ja noch nicht abgeschlossen ist. Soweit ich weiß, ist der erste Teil auch noch nicht abgeschlossen. Wir sind hier also in einer Situation, dass es eine Zulassung mit einer nicht abgeschlossenen Studie gibt. Wir sind gezwungen, hier diese Bewertung mit der nicht abgeschlossenen Studie durchzuführen. Dann sollten wir aber auch alle Daten aus dieser nicht abgeschlossenen Studie verwenden und nicht sagen: Wir nehmen nur den ersten Teil, da sind mehr Patienten

durchgelaufen; in dem zweiten Teil fehlen uns noch mehr Patienten. – Meines Erachtens sollten wir, wenn wir in diesem Verfahren mit nicht abgeschlossenen Studien arbeiten, dies dann auch mit den Daten in Gänze tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das passt ganz gut. Bevor ich Herrn Weißflog das Wort erteile, bitte ich Herrn Keilholz, noch zu meiner Frage zu kommen, um sie zu beantworten; denn das zielt ja genau in die gleiche Richtung. – Bitte schön, aber zunächst Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Nur noch einmal ganz kurz zur Konkretisierung: In dem zweiten Teil der Studie wird ja dann die Folgebehandlung abgebildet. Wir sprechen hier über das adjuvante Setting und zeigen in diesem Teil auch das primäre Studienziel, also dieses rezidivfreie Überleben, und beantworten damit die hier aufgeworfene Fragestellung für diese Nutzenbewertung; dies vielleicht nochmals zur Einordnung. – Herr Dörfer würde gern noch kurz etwas ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dörfer, bitte.

Herr Dörfer (MSD): Ich gehe noch einmal auf die Frage der Nachbeobachtungsdauer der nicht abgeschlossenen Studie ein: Per Protokoll hatte man in der Interimsanalyse I nach circa 330 Rezidiven eine Auswertung geplant. Sie trat dann schon nach einer medianen Beobachtungsdauer von 16 Monaten ein. Dieses sehr gute Ergebnis bei der Vermeidung von Rezidiven haben wir dann im nachfolgenden Datenschnitt, der weitere sieben Monate später erfolgte, noch einmal bestätigt. Aus unserer Sicht kann man mit dieser Datenlage schon sehr gut einen Zusatznutzen ableiten und auch bewerten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Herr Zahn, Sie haben zwei spezifische Fragen gestellt, die auch extrem wichtig sind. Das eine ist die Frage: Wie sind die bisherigen Erfahrungen mit der Behandlung von Rezidiven? – Aus dieser Studie gibt es nur unvollständige Daten. Bei Placebo sind es Unbehandelte; das ist natürlich das Gleiche wie Pembrolizumab im metastasierten Stadium de novo. Hinsichtlich der Patienten, die Pembrolizumab bekamen, haben wir unvollständige Daten. Wir haben eine relativ große Auswertung aus Australien jetzt beim ASCO-Meeting gesehen, worin gezeigt wurde: Wenn die Rezidive sehr früh nach adjuvanter Therapie auftreten, egal ob mit Nivolumab oder Pembrolizumab, dann sind die Daten mit der gleichen Substanz sehr schlecht. Die Daten bei den BRAF-mutierten mit einem entsprechend zielgerichteten Therapeutikum sind besser, aber auch begrenzt. Wenn die Zeit lange war, dann sind die Daten deutlich besser. Von daher war meine Bemerkung vorhin: Wir müssen seitens EORTC bei der Studie bei Teil 2 sehr darauf achten, wann die Patienten in die Folgetherapie gehen. Darauf werden wir großes Augenmerk legen; aber das dauert einfach noch einige Zeit.

Die zweite Frage, die Sie gestellt hatten, lautete, warum Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen ausgeschlossen waren. Wir wollten das von der EORTC in dem internationalen Kontext relativ sauber haben. Bei Satelliten- und In-Transit-Metastasen ist immer die Frage, ob die lokale chirurgische Therapie optimal war oder nicht. In Deutschland stellt sich diese Frage kaum: Die Dermato-Onkologen sind sehr gut, und flächendeckend

können sie das weitestgehend gut hinbekommen. In einigen anderen Ländern ist das aber überhaupt nicht so. Deswegen hatten wir die Studie auf die sehr klar definierte Patientenpopulation mit Lymphknotenmanifestation konzentriert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu Frau Behring und dann Herr Professor Weichenthal.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine Rückfrage zu dem, was Sie gerade sagten: Welchen Stellenwert haben denn die BRAF/MEK-Inhibitoren in diesem Setting und im Verhältnis zu Nivolumab? Wie erfolgt sozusagen Ihre Therapieentscheidung? Machen Sie immer die Mutationstestungen, oder wie erfolgt der Prozess in dem vorliegenden Therapiesetting, für welche Therapie Sie sich entscheiden?

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Wenn Sie mich fragen, so machen wir natürlich immer die Mutationstestung. Aber das ist in Deutschland nicht flächendeckend etabliert, sie liegt nicht immer vor. Es wäre gut, sie zu haben, wobei wir andererseits auch nicht wissen, keine klaren, harten Daten haben, wie die BRAF/MEK-Inhibition im Rezidiv aussieht. Das wird einfach Teil 2 der Studie sein, vor allem in der Frühphase oder bei späteren Rezidiven; diese Daten werden wir erheben müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Noch ganz kurz zum letzten Punkt; vielleicht kommen wir ja auch noch dazu, wie die flächendeckende Versorgung aussieht und wo welche Standards eingehalten werden. Aber grundsätzlich treffen wir Therapieentscheidungen, wenn irgend möglich, bei vorhandenem Mutationsstatus, nicht nur in der Rezidivsituation, sondern bereits in der primären Stadium-III-Situation. Die Entscheidungsfindung erfolgt tatsächlich nach informierter Patientenentscheidung in der Abwägung der vorliegenden Daten. Das ist durchaus heterogen, wie da entschieden wird; es gibt keine grundsätzliche Präferenz.

Zu den In-Transit- und Satellitenmetastasen würde ich gerne noch hinzufügen, dass das von Herrn Keilholz angeführte Argument natürlich nachvollziehbar ist. Die Populationen werden, wenn man solche Subpopulationen einbezieht, dadurch heterogener. Auf der anderen Seite gibt es wenig Gründe anzunehmen, dass die Biologie dieser lokoregionären Metastasierung, zumal sie auch häufig parallel mit Lymphknotenbefall auftritt, anders wäre als bei isoliertem oder alleinigem Lymphknotenbefall. Zu den modernen Therapien gibt es natürlich wenig Daten, die das belegen. Allerdings gibt es relativ ausführliche Daten zu Subanalysen bei den vielen Interferonstudien, die wir – lange scheint es her zu sein – durchgeführt haben. Da zeigt sich in der Tat, dass In-Transit- und Satellitenmetastasen einen besonderen Risikofaktor darstellen, dass aber die Hazard Ratios im Vergleich zu denen bei Patienten mit isoliertem Lymphknotenbefall durchaus homogen sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler noch einmal, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte ebenfalls noch einmal auf die Frage von Herrn Zahn vom Anfang zurückkommen, nämlich die Beobachtungsdauer in der Studie, die relativ kurz ist,

weit unter drei Jahren, und darauf, was das für die Sicherheit des Ergebnisses zum Rezidiv heißt.

Herr Weißflog, wir scheinen immer so ein bisschen aneinander vorbeizureden, wenn Sie sagen: Na ja, aber wir haben hier eine adjuvante Studie gemacht. Der primäre Endpunkt war das Rezidiv; das Rezidiv haben wir gezeigt. Was wollen Sie denn sonst noch wissen? – Es geht in diesem Verfahren eben nicht nur um die primären Endpunkte irgendeiner Studie, sondern wir wollen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Lebensqualität sehen, und zwar in der Behandlung, die der Patient in diesem Gesundheitssystem erfährt. Dazu gehört eben nicht nur die Beobachtung des Rezidivs, sondern tatsächlich gehören auch die unerwünschten Ereignisse, die Lebensqualität über das gesamte Therapieregime für den Patienten dazu, und auch die Folgetherapie – das haben wir eben diskutiert – wird ja durch die Entscheidung für oder gegen die adjuvante Pembrolizumab-Therapie offensichtlich beeinflusst. Deshalb ist das für uns wichtig.

Aber ich möchte einfach auch noch folgende Frage an die Kliniker richten: Wie ist das mit der Beobachtungsdauer für das Rezidiv tatsächlich? Wir haben hier Anfang des Jahres Nivolumab in der adjuvanten Situation diskutiert – da waren Sie teilweise auch dabei –, und da schien eigentlich eine sehr große Einigkeit zu herrschen, dass man eigentlich Daten über drei bis fünf Jahre sehen möchte, um zu wissen, wie tatsächlich der Anteil der Rezidive ist. Wir sind jetzt hier wesentlich darunter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal oder Herr Professor Keilholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich glaube, wir können das beide ähnlich beantworten. Ich kann von klinischer Seite Stellung nehmen. – Die entscheidende Frage ist natürlich: Wie viele Patienten werden geheilt? Wie ist die höchste Kurationsrate nach einem Jahr, nach zwei Jahren, nach drei Jahren? Das ist der entscheidende Unterschied, und den haben wir in dieser Studie noch nicht.

Wir haben den ersten Endpunkt erreicht, das fernmetastasierungsfreie Überleben. Das war von unserer Seite, EORTC-Seite, der erste Endpunkt. Er ist erreicht, und er ist sehr klar positiv, sodass wir damit vorangegangen sind. Den zweiten Endpunkt müssen wir noch abwarten. Allerdings spricht, wenn man die Studien aus der Vergangenheit anguckt, alles dafür, dass ebenfalls ein relativ klares Ergebnis herauskommen wird. Nur haben wir das noch nicht drin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend noch Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht noch einmal ganz grundsätzlich zur Nachbeobachtungsdauer bei Melanompatienten in diesem Stadium: Wir haben dies im Rahmen unserer S3-Leitlinienempfehlungen zur Nachsorge des Melanoms relativ ausführlich betrachtet. In diesen Stadien sind in der Tat die ersten drei Jahre das vulnerable Zeitfenster, in dem wir auch intensivierete Bildgebung etc. machen, wobei man sagen muss, dass man bei dem Zeitraum von zwei bis drei Jahren eigentlich schon relativ stark auf dem absteigenden Schenkel dieser Häufigkeit der Rezidive ist. Insofern würde ich dies wahrscheinlich jetzt nicht so kritisch sehen, wie Sie es jetzt mit drei bis fünf Jahren dargestellt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe Fragen zu den Patienten mit Lokalrezidiv. In der Studie sind zum gegenwärtig vorliegenden Datenschnitt im Pembrolizumab-Arm 11,5 Prozent und im Placebo-Arm 16,4 Prozent Lokalrezidive aufgetreten. Dazu habe ich folgende Rückfrage: Wie viele von den Patienten mit Lokalrezidiv wurden operiert, wie viele von diesen Patienten wurden nochmals adjuvant behandelt, und wie viele von diesen Patienten befinden sich immer noch in Remission bzw. haben noch einmal ein Rezidiv erlitten? Was können Sie mir dazu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wiefarn, bitte.

Herr Wiefarn (MSD): Ich würde gerne auf die erste Frage eingehen. Uns liegen keine Daten vor, wie viele Patienten eine erneute Operation gehabt haben. Wir hatten insgesamt 55 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 77 Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich ein lokales bzw. regionäres RFS-Event hatten. Ich denke, es ist davon auszugehen, wenn es möglich ist, dass bei diesen Patienten auf alle Fälle eine erneute vollständige Resektion angestrebt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ist das okay? – Meine Damen und Herren, gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage hinsichtlich der Effektmodifikation, die das IQWiG bei den Nebenwirkungen identifiziert hat, dass also diejenigen Patienten, die PD-L1 exprimieren, im Prinzip ein höheres Nebenwirkungsrisiko aufzeigen. Nun haben wir ja in verschiedenen vorhergehenden Nutzenbewertungen oft dahingehend diskutiert, dass das Auftreten von Nebenwirkungen auch immer ein Anzeichen dafür ist, dass die Substanz hier letzten Endes auch eine Wirkung entfaltet. Das heißt, ich empfinde es dahingehend als ein wenig verwunderlich, dass sich dann diese Effektmodifikation bei anderen Endpunkten, zum Beispiel bei den Rezidiven, nicht zeigt. Ist das eher ein Power-Problem, oder woran könnte das liegen? – Die Frage geht sowohl an die Fachgesellschaftler als auch an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bevor ich jemandem das Wort erteile, möchte ich Herrn Wörmann erst einmal herzlich in unserem Kreis begrüßen. Schön, dass Sie da sind. – Wer beantwortet das jetzt? – Herr Professor Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich habe diese Analyse mit Interesse gelesen. Ich halte sie allerdings statistisch für nicht ganz sauber und für biologisch auch fragwürdig. Die Frage, ob ein Tumor PD-L1 exprimiert, ob es mit den systemischen Nebenwirkungen zusammenhängt, kann ich auf biologischer Basis nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Gebhardt.

Herr Prof. Dr. Gebhardt (ADO): Es gibt Daten, die tatsächlich zeigen, dass das Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen mit dem rezidivfreien Überleben korreliert, in dem Falle positiv, das heißt, dass ein zwar schwacher, aber immerhin signifikanter Zusammenhang von auftretenden Nebenwirkungen mit verlängertem RFS besteht. Die Bedeutung von PD-L1-Expressionen für das Ansprechen auf Immuntherapien wie auch

allgemein als Prognoseabschätzung ist beim Melanom nicht standardisiert. Dies wird in ganz wenigen Zentren durchgeführt und ist in diesem Falle auch kein Teil der Routineversorgung der Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Will dazu noch jemand vom pU Stellung nehmen? Sie waren ja auch angesprochen.

Herr Weißflog (MSD): Ich denke, das war vollumfänglich beantwortet, da kann man nichts mehr hinzufügen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Dann Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kleine Rückfrage an Sie, Herr Professor Gebhardt. Bezog sich das, was Sie jetzt zu der schwachen Korrelation erläutert haben, die Sie zwischen Nebenwirkungen und PD-L1-Status sehen, wo hier die Effektmodifikation bei den immunvermittelten UEs gesehen wurde, auf das Melanom – ich frage nur, weil wir das in einer anderen Indikation gerade kürzlich auch schon diskutiert hatten –, oder war das ein allgemeines Statement?

Herr Prof. Dr. Gebhardt (ADO): Vielen Dank für die Nachfrage. Das bezog sich tatsächlich auf die KEYNOTE-054-Studie, also die Studie, die wir hier erörtern. Es gibt – da haben Sie völlig recht – Auswertungen auch zu anderen Studien, bei denen PD-1- oder PD-L1-Antikörper Verwendung finden. Aber in diesem Falle ist es eine Auswertung, ACR 2018 und ESMO 2018, bei der tatsächlich diese Daten aus dieser Studie herausgezogen wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Ich schaue in das Rund. – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich gern dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben – Sie stehen unter dem Eindruck dieser Diskussion –, noch einmal dazu Stellung zu nehmen, wenn Sie wollen. – Bitte schön, Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Ich bin froh, dass wir, so glaube ich, die Eingangsfragen alle zur Zufriedenheit beantworten konnten, und ich bin auch relativ sicher, dass wir gar nicht allzu sehr umeinander herum diskutiert haben.

Ich möchte noch einmal versuchen zusammenzufassen. Es war eine sehr konstruktive Diskussion, wie ich fand. In den Mittelpunkt rücken möchte ich nochmals, dass wir es beim Melanom mit einer Erkrankung mit hohem Metastasen- und Rezidivrisiko zu tun haben, dass eine adjuvante Behandlung zur Verhinderung eines Rezidivs nach Operation also von ausgesprochen großer medizinischer Bedeutung ist. Für diejenigen Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt, gilt: Die Therapie mit Pembrolizumab verringert das Rezidivrisiko im Vergleich zum beobachtenden Abwarten signifikant, wie heute mehrfach angesprochen, nämlich um 44 Prozent. Ja, die Verminderung von Rezidiven wird zwar von einer höheren Nebenwirkungsrate begleitet; die Vermeidung des Rezidivs ist aber für die Patienten, wie wir denken, als deutlich wichtiger einzustufen.

Wir hoffen, dass der G-BA die erheblichen Vorteile für die Patienten, die wir beim RFS im Vergleich zum beobachtenden Abwarten gezeigt haben, anerkennt. In der Gesamtschau leiten wir einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Weißflog. Sie können ganz sicher sein, dass die Diskussion, die wir jetzt geführt haben, in die Beratungen einfließen wird. Ich bedanke mich sehr für diese Anhörung. Wir schließen sie jetzt ab.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-045 Pembrolizumab

Stand: Mai 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pembrolizumab [zur adjuvanten Behandlung des Melanoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Radiotherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	<u>Malignes Melanom</u> Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-045 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. April 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	6
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	DAHTA Datenbank
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LETR	Linking evidence to recommendations
LoE	Level of Evidence
MCM	Multidisciplinary Consultation Meeting
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1202 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte oder G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

SIGN, 2017 [4].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Cutaneous melanoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up. It does not address melanomas of non-cutaneous origin such as melanomas arising from mucosae, ocular melanomas and other rare non-cutaneous sites.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 72: Cutaneous melanoma, Leitlinie vom July 2003 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) im Zeitraum 2004-2016

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
	<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>
R	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
R	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>

Empfehlungen

Consider adjuvant radiotherapy for patients with completely resected stage IIIB or IIIC melanoma after discussion of the risk of local recurrence and the benefits and risks of radiotherapy including risk of significant adverse effects.

A single randomised phase 3 trial comparing adjuvant radiotherapy and observation was carried out in 250 patients who had undergone complete lymphadenectomy and were thought to be at high risk of local recurrence. Risk of lymph node relapse was significantly reduced in the adjuvant radiotherapy group (hazard ratio (HR) 0.56, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.98, $p=0.041$) but no differences were noted for relapse-free or overall survival.¹⁴⁰ Adjuvant radiotherapy is known to be associated with a risk of both short-term (dermatitis) and long-term (lymphoedema) toxicity. Results from trials on long-term radiotherapy complications are awaited. A case series suggested a significant increase in morbidity including lymphoedema rate as a complication of adjuvant radiotherapy.¹⁴¹ **(1++ 3)**

Adjuvant interferon should not be used for patients with AJCC stage II and III melanoma other than in a trial setting.

The observation that a large number of primary melanomas undergo partial regression and a small number of patients experience total regression of the whole melanoma has led to the concept of using either specific or non-specific immune stimulation as therapy for melanoma.

Adjuvant interferon alpha has been used in at least 10 large RCTs involving over 5,000 patients.¹⁴²⁻¹⁵¹ Interferon dosage, frequency and route of administration and total duration of therapy all varied, but no trial reported significant overall survival benefit for interferon-treated patients. Several of the larger studies do report longer disease-free intervals after surgery¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ but there is no evidence of a dose or duration of treatment effect. Toxic effects of interferon include extreme lassitude, muscle aches, headache, rigors, nausea, vomiting, and marrow toxicity, the latter being the cause of death in two patients in the first reported high-dose study. (A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.) **(1++)**

¹⁾ 140 Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.

- ²⁾ 141 Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
- ³⁾ 142 Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.
- ⁴⁾ 143 Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
- ⁵⁾ 144 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
- ⁶⁾ 145 Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351(9120):1905-10.
- ⁷⁾ 146 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
- ⁸⁾ 147 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
- ⁹⁾ 148 Cameron DA, Comblett MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
- ¹⁰⁾ 149 Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):38S-40S.
- ¹¹⁾ 150 Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.
- ¹²⁾ 151 Hancock BW, Harris S, Wheatley K, Gore M. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: Current status. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):81-9.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2016 [2].

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Version 2.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie, bei Fehlen einer Evidenzgrundlage, auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.
- Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.
- Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrundeliegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender

Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant.

- Bewertung der Literatur unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren.
- Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche
- Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/0).
- Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens (mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess)
- Statements: Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Verabschiedung entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens beruhend auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen.
- Expertenkonsens (EK): Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Keine Verwendung von Symbolen oder Buchstaben. Die Stärke der Empfehlung durch Formulierungen (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung der GoR.

Recherche/Suchzeitraum:

- De-novo Recherche im September-Oktober 2015 in: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid

LoE

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrage)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre.
- Es liegt bereits eine Revision der Leitlinie als Konsultationsfassung vom Oktober 2017 vor. Da die Konsultationsphase am 30.11.2017 abließ wird zeitnah mit der Veröffentlichung der Ergebnisse gerechnet.

Empfehlungen

Adjuvante Interferontherapie

3.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a-	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 82 %	

3.81.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 82 %	

3.82.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 2b	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III.	
	De-novo-Recherche: [404]	
	Konsensstärke: 90 %	

3.84.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1a-	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.	
	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 95 %	

Insgesamt wurden 15 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon-alpha gegenüber Beobachtung verglichen haben.

In 2 Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [407, 408], in 6 Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [402-404, 407-409] gezeigt werden.

Insgesamt liegen 6 systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogenen Studien übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [396, 398]. Für das Gesamtüberleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. ein Vorteil für das relative Risiko von 11 % und eine „number needed to treat“ von 29 Patienten [95 % CI 18–81 Patienten] berechnet. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,4 % [95 % CI 5,6–1,2 %] [398]

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden. [...]

Im Stadium III zeigte eine von drei Hochdosistherapiestudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, und eine Studie in der initialen Auswertung ein verbessertes Überleben [408, 410, 411]. Für die Niedrigdosistherapie im Stadium III zeigte nur eine von 6 Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [387, 407, 410, 412-414]. Ein Einsatz der Hochdosistherapie im Stadium IIIB, IIIC scheint trotz der höheren Toxizität gerechtfertigt. [...]

Unter Therapie mit Interferon treten dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die teils mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten verbunden sind. Dies spiegelt sich in hohen Abbruchraten wieder, die mit bis zu 31 % [404], bei den Niedrigdosisstudien mit bis zu 15 % [414] berichtet werden. Bei bis zu 46 % der Patienten traten in der EORTC-18952-Studie Grad-3- oder -4-Toxizitäten auf [417].

Häufige für die Patienten spürbare Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie grippeartige Symptome, im Verlauf Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Depressionen. Sehr häufig berichten Patienten von einer erhöhten Reizbarkeit unter Therapie

Zusammenfassend zeigen alle Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 8000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferonschema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferonschema gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in bestimmten Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadiums IIA nicht sinnvoll. Bei den behandelten Patienten ist mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen (unter einer Hochdosistherapie in höherem Maß als unter einer Niedrigdosistherapie) zu rechnen. Dies ist insbesondere in der adjuvanten Situation relevant, da ein großer Anteil der Patienten auch ohne Therapie rezidivfrei bleibt bzw. trotz Interferon ein Rezidiv erleidet. Derzeit ist die adjuvante Interferontherapie für Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko jedoch die einzige zugelassene und wirksame systemische Behandlung. Der Einsatz von Interferon-alpha soll deshalb mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

3.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm. 	
Level of Evidence 1b	De-Novo-Recherche: [347-356]	
	Konsensstärke: 100%	
3.70.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100%	
3.72.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 2b	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [349, 350, 352-354, 357]	
	Konsensstärke: 100%	

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [349, 350] bestätigen sechs retrospektive Kohortenstudien [347, 348, 351, 352, 354, 356] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten.

Zusammenfassend kann eine postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenstation die regionale Tumorkontrolle verbessern und sollte daher bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden, um die Symptombefreiheit und damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern. Eine Lebensverlängerung konnte durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden.

347. Agrawal, S., et al., The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*, 2009. 115(24): p. 5836-44.

348. Bibault, J.E., et al., Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol*, 2011. 6(Web Page): p. 12.

351. Gojkovic-Horvat, A., et al., Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(1): p. 310-6.

352. Hamming-Vrieze, O., et al., Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. 135(8): p. 795-800.

356. Strojan, P., et al., Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(4): p. 1039-45.
387. Kleeberg, U.R., et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M (R) versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *European Journal of Cancer*, 2004. 40(3): p. 390-402.
396. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24.
398. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501.
402. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10.
403. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9.
404. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9633): p. 117-26.
407. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*, 2008. 19(6): p. 1195-201.
408. Kirkwood, J.M., et al., Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 7-17.
409. Hansson, J., et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 144-52.
410. Kirkwood, J.M., et al., High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*, 2000. 18(12): p. 2444-58.
412. Cameron, D.A., et al., Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer*, 2001. 84(9): p. 1146-9.
411. Creagan, E.T., et al., Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1995. 13(11): p. 2776-83.
413. Cascinelli, N., et al., Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 866-9.
414. Hancock, B.W., et al., Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2004. 22(1): p. 53-61.
417. Eggermont, A.M., et al., Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. *Journal of Clinical Oncology.Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States.Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602.Conference Publication: (var.pagings), 2009. 27(15 SUPPL. 1): p. 9007.*

NICE, 2015 [3].

National Institute for Health and Care Excellence

Melanoma: assessment and management

Fragestellung

What is the effectiveness of adjuvant radiotherapy to the resected lymph node basin for stage III melanoma in people who have undergone curative resection?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Formulierung von PICO-Fragen
- Bewertung der Evidence und Stärke der Empfehlung unter Nutzung von GRADE
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz
- LETR (Linking evidence to recommendations) Statements als Grundlage für Empfehlungen unter Berücksichtigung folgender Faktoren:
 - the relative value placed on the outcomes considered
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the costs and cost effectiveness of an intervention

- the quality of the evidence (see GRADE)
- the degree of consensus within the GDG
- other considerations – for example equalities issues
- Evidenzstärke durch Nutzung von Schlüsselwörtern (offer, do not offer, consider) codiert
- Bei schwacher oder fehlender Evidenz stimmte die GDG die finalen Empfehlungen über einen informalen Konsensus ab.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Oktober 2014 in NHS Evidence, Cochrane Databases of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), Health Economic Evaluations Database (HEED), Medline and Embase

LoE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient

Empfehlungen: Adjuvante Radiotherapie

Melanoma metastatic to draining lymph nodes is treated by resection, but a proportion of patients will progress to further recurrence over time. The risk of further local recurrence is higher when a greater tumour volume has been resected or the histopathologist has reported extra-capsular spread (tumour was seen to be extending outside the thin capsule around the lymph node). Adjuvant radiotherapy has therefore been advocated for patients in this group as a means of reducing the risk of subsequent local recurrence.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIA melanoma.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIB or IIIC melanoma unless a reduction in the risk of local recurrence is estimated to outweigh the risk of significant adverse effects.

Quality of Evidence:

The evidence for local recurrence (defined as lymph node basin relapse), overall survival and adverse events was found to be of low to very low quality on GRADE assessment. Some

evidence on relapse- and disease-free survival was reported and although not listed as an outcome of interest was subsequently deemed to be of interest and included for information and completeness, but the quality of the evidence was low.

There was some very low quality evidence relating to lymphoedema specifically and adverse events were reported as early (low quality) and late (very low quality).

No evidence was identified relating to disease-specific survival or for metastasis-free survival. There was a lack of blinding in the randomised trials which may have resulted in an increase in bias but the GDG agreed that as it was not possible to blind patients and investigators from the interventions because of the nature of the comparisons under review, and so they did not consider that the lack of blinding would preclude use of the data.

The GDG agreed it was necessary to make specific recommendations about stage IIIA melanoma and stage IIIB-IIIC melanoma separately because of the lack of evidence about stage IIIA melanoma. The GDG also agreed that it was not appropriate to apply the Stage IIIB-IIIC recommendations to stage IIIA as, in their clinical experience, the prognostic difference between these two patient groups is considerable.

The recommendation on stage IIIA patients was therefore based on clinical consensus because of the lack of any evidence for this patient group. No evidence on either vulval or penile melanoma was identified for inclusion in the evidence review for this clinical question.

Trade off between clinical benefits and harms:

For stage IIIB-IIIC the GDG considered that the evidence of a significant reduction in local recurrence did not justify recommending routine use of adjuvant radiotherapy for these patients. The reasons for this were the absence of any evidence of an overall survival benefit of using adjuvant radiotherapy in stage IIIB-IIIC melanoma patients, and the evidence of increased risk of grade 3 lymphoedema after radiotherapy.

For stage IIIA patients no evidence was identified during the evidence review for this topic. The GDG considered the low risk of loco-regional recurrence after completion lymphadenectomy for stage IIIA disease, and the lack of a survival benefit from adjuvant therapy for stage IIIB and stage IIIC melanoma. As a result the GDG agreed that adjuvant radiotherapy for stage IIIA disease should be avoided in view of the possible harmful effects of the adverse events (lymphoedema and late effects of radiation). The GDG agreed therefore because of the lack of evidence, coupled with only low quality evidence of clinical benefit for stage IIIB-IIIC patients, that it would be inappropriate to recommend the use of adjuvant radiotherapy in stage IIIA patients.

¹⁾ Burmeister BH et al (2006) A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06 Radiotherapy and Oncology 81: 136-142

¹⁾ Burmeister BH et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial Lancet Oncology 13:589-597

²⁾ Creagan, E. T., et al (1978) Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer 42;5:2206-2210

³⁾ Guadagnolo, B. A et al (2014) The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1361-1368.

⁴⁾ Strom, T., et al (2014) Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1369-1378.

Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien:

Guillot B et al., 2017 [1].

Société Française de Dermatologie

French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management

Fragestellung

To provide physicians managing melanomas with up-to-date recommendations following dependable data from the literature as closely as possible.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update einer seit 2005 bestehender Leitlinie
- Systematische Literaturrecherche (Medline, Cochrane) bis May 2015
- Auswahl der Artikel basierend auf deren methodischer Qualität (Priorisierung von RCTs)
- Angabe zu LoE nur in der Vollversion der Leitlinie
- Formulierung der Empfehlungen während drei Meetings des Projektteams. Der formale Konsensprozess ist jedoch nicht beschrieben.
- Verknüpfung der Empfehlungen mit Literatur nur in der Vollversion der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- Mai 2015 in MEDLINE und Cochrane Datenbanken

LoE

- Das LoE ist ausschließlich der Vollversion der Leitlinie zu entnehmen, die jedoch nur in französischer Sprache vorliegt. Die Literatur wird dabei mittels eines 4-stufigen Niveauschemata bewertet.

GoR

The recommendations were labelled following a grade of recommendations according to the French National Authority for Health (HAS) classification:

- Evidence level A: established scientific evidence;
- Evidence level B: scientific presumption; and
- Evidence level C: low evidence level.
- When the literature did not provide answers to the questions asked, the recommendation given was labelled 'expert opinion'.

Sonstige methodische Hinweise

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich nicht um die Vollversion der Leitlinie (Diese ist nur in französischer Sprache verfügbar.), sondern um eine Veröffentlichung der Empfehlungen. Aus der vorhandenen Beschreibung kann nicht abgeleitet werden, inwieweit die Leitlinie gänzlich dem Niveau S3 entspricht. Sie wird daher ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Medikamentöse adjuvante Behandlung (Empfehlungsgrad B)

Currently, only interferon is discussed as potential adjuvant treatment, yet its impact on mortality is difficult to interpret. This can be seen in the wide disparity in foreign recommendations, labelling interferon as anything from 'not recommended' to 'recommended'. The other medical treatments analysed (gangliosides, ipilimumab or bevacizumab) have not provided proven evidence of efficacy in terms of overall survival and can thus not be recommended. Moreover, none have marketing authorization for the melanoma indication.

Recommendation
Medical adjuvant treatments: 1 Given the significant progress made in disease control by a potentially effective adjuvant treatment, it is justified to encourage patients to participate in high-quality therapeutic trials. Randomized studies comprising an observation arm remain scientifically acceptable tools for testing new adjuvant treatments. 2 Monitoring without adjuvant treatment is an option. 3 The only systematic adjuvant treatment currently under discussion is that of low-dose interferon treatment, in its non-pegylated form. 4 'High-dose' interferon courses are not recommended. (Recommendation Grade B)

Adjuvant radiotherapy of the lymph nodes following positive dissection (Empfehlungsgrad B)

Three studies were considered following the literature analysis conducted for the 2005 recommendations: two retrospective studies and one multicentre randomized controlled study. Following N+ dissection, patients at high risk of local recurrence in the affected lymph nodes can benefit from adjuvant irradiation, proven to reduce this local relapse risk without affecting overall survival.

Recommendation
The role of radiotherapy: Adjuvant radiotherapy following N+ dissection is an option to be discussed at MCMs for patients at high risk of local recurrence (presence of capsular rupture, >3 positive lymph nodes or nodes >3 cm in diameter) without distant metastases, who cannot be included in adjuvant treatment studies. (Dose: 48–50 Gy in standard fractionation) (Recommendation Grade B)

Sun A et al., 2016 [5].

Cancer Care Ontario

The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma

Fragestellung

To determine when adjuvant radiation therapy (RT) should be considered for stage I-III melanoma patients following resected curative treatment.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematische Literatursuche
- AGREE II framework
- Konsensprozess nur für das Gesamtdokument beschrieben: 75% des GDG Expertenpanels müssen zustimmen. Darüber hinaus muss das Report Approval Panel (RAP) (drei Personen mit methodischer Expertise) ebenfalls einstimmig zustimmen.
- Externer Reviewprozess in Form einer Onlineumfrage unter Einbezug mehrerer Experten
- Keine Angabe von LoE oder GoR

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015 in Medline und Embase

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht methodisch nicht dem Niveau einer S3 Leitlinie, insbesondere da keine Angaben zum LoE und zur GoR gemacht wurden und wird aus diesem Grund nur ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

For patients at high risk for recurrence at the primary site following curative resection, adjuvant RT may be a reasonable option if adequate clear margins are unachievable.

Patients at high risk for recurrence include those with melanomas located on the head and neck, or when positive margins or satellitosis features are present.

Evidence base:

- Three retrospective single-arm cohort studies were identified that inform this recommendation. Two of these cohort studies reviewed the medical records of both primary and recurrent disease populations [1,2], while the third only assessed patients with primary head and neck melanomas [3]. The studies that inform this recommendation are of low quality, with only one focused on primary melanoma patients exclusively.

No evidence-based recommendation for adjuvant RT can be made for patients following curative resection for primary melanoma with satellites, or for recurrence at the primary melanoma site; however, based on expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be a reasonable option for these patients if adequate clear margins are unachievable.

Evidence base:

- Expert opinion

For patients diagnosed with desmoplastic melanoma, adjuvant RT following curative resection for the primary tumour is a reasonable option to improve local control.

Evidence base:

- There are limited low-level data to inform this recommendation. Two retrospective cohort studies compared the medical records of patients diagnosed with desmoplastic melanoma who were either treated with resection or resection plus adjuvant RT. One cohort study focused on patients with primary melanoma [4], while the other reviewed the records of patients with primary melanoma and recurrent disease [5].

No evidence-based recommendation can be made for patients following curative resection for in-transit primary melanoma or in-transit recurrences; however, based on the expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be considered on a case-by-case basis.

Evidence base:

- Expert opinion

Following lymphadenectomy either for stage III melanoma patients at high risk for lymph node relapse, or for all patients with nodal recurrence, adjuvant RT to the regional nodal basin is a reasonable option to improve local regional control.

Qualifying statement:

- Patients at high risk for lymph node relapse can include those with large lymph nodes (≥ 3 cm), multiple involved lymph nodes (≥ 1 parotid, or ≥ 2 cervical or axillary, or ≥ 3 inguinal or epitrochlear), extracapsular extension, or prior recurrent disease.
- Adjuvant RT is associated with improved local regional control, but has no impact on relapse-free survival or overall survival. The benefits of adjuvant RT must be weighed against the increased probability of long-term skin and regional toxicities including lymphedema for individual patients.

Evidence base:

- A randomized controlled trial (RCT) conducted by the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) enrolled patients at high risk for lymph node field relapse and those with a first relapse within the regional nodal basin. Several retrospective (single-arm) cohort studies. The Working Group believes that adjuvant RT is a reasonable option for patients at high risk for recurrence, but cautions clinicians to weigh the increased probability of long-term toxicities for each patient.

¹⁾ Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):1051-5.

²⁾ Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer.* 2000;88(1):88-94.

³⁾ Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, Garden AS, Diaz EM, Jr., Gershenwald JE, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2004;100(2):383-9.

⁴⁾ Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014;120(9):1369-78.

⁵⁾ Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014;120(9):1361-8. Referenzen aus Leitlinien

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(skin* or cutaneous):ti (Word variations have been searched)
4	(neoplasm* or tumor* or tumour* or sarcoma* or cancer*):ti (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	"melanoma/therapy"[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	((#2 OR #5)) AND #6
8	(#1 OR #7)
9	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
11	(#9 OR #10)
12	(#8) AND #11
13	(#12) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al.** French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(4):594-602.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 26.03.2018]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589>.
4. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 26.03.2018]. (SIGN Publication; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
5. **Sun A, Souter LH, Hanna TP, Joshua AM, McWhirter E, Rajagopal S, et al.** The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 8-9). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/30171/download?token=f0mxkzgf>.