



Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekostenermittlung.....	21
4. Verfahrensablauf.....	21
5. Beschluss	23
6. A nhang	35
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
Bewertungsverfahren	42
1. Bewertungsgrundlagen	42
2. Bewertungsentscheidung.....	42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2 Nutzenbewertung	42
Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	50

5.2	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	66
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	79
5.4	Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	95
Anlagen		103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	110

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 die 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 (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Juni 2022 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab

mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 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 in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Beobachtendes Abwarten

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.
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 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen:

Dabrafenib, Interferon alfa-2a², Interferon alfa-2b², Nivolumab und Trametinib.

zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.

² Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019
- Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird es vor dem Hintergrund, dass die entsprechenden Therapieentscheidungen vom Krankheitsstadium beeinflusst werden, als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den unten aufgeführten Patientengruppen vorzunehmen.

Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Basierend auf internationalen Leitlinien stellt die ausschließliche Nachbeobachtung einen Standard in der adjuvanten Krankheitssituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC dar. Eine adjuvante Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder MEK- bzw. BRAF-Inhibitoren wird für das Melanom im Stadium II explizit nicht empfohlen.

Weiter soll gemäß deutscher S3-Leitlinie im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko ausschließlich nachbeobachtet werden können.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Laut klinischen Experten war dabei auch zu berücksichtigen, dass Interferon alfa in Deutschland in den letzten Jahren bereits nur teilweise verfügbar war. Der Wirkstoff Interferon alfa war in den letzten Jahren nur noch in Form einzelner Arzneimittelpräparate und überwiegend nur als Re-/Parallelimport verfügbar. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe nunmehr außer Vertrieb gemeldet wurden.

Vor diesen Hintergründen kommt Interferon alfa nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium II B/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Laut den Stellungnahmen klinischer Experten zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen

Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion hervor.

In der Gesamtbetrachtung wird alleinig das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion

Zu den Behandlungsoptionen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Laut den im Stellungnahmeverfahren zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Behandlungsoptionen für Erwachsene abgestellt. Diesbezüglich haben sowohl die Kombinationstherapie Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als auch die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab Eingang in die Empfehlungen der Leitlinien gefunden. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Wildtyp die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen.

Vom G-BA wurde im Rahmen der Nutzenbewertung für die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 22. März 2019).

Für Nivolumab als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 16. September 2021).

Für Pembrolizumab als Monotherapie (im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen) wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt (Beschluss vom 19. September 2019). Da es sich bei der vorliegenden Nutzenbewertung erneut um die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie (Tumorstadien IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren) handelt, kommt Pembrolizumab als Monotherapie selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann 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 werden vor diesem Hintergrund folgende Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
- Nivolumab.

Diese als geeignete Komparatoren benannten Therapien sind nach derzeitigem Stand zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

c) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von den klinischen Experten dargelegt, dass es im Tumorstadium IIB/C keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche gibt und sich die Therapie dieser Patientinnen und Patienten an derjenigen der Erwachsenen orientiert.

Weiter ging aus den Stellungnahmen der klinischen Experten hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen

und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt, den derzeitigen Behandlungsstandard stellt demnach sowohl bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch bei Erwachsenen das beobachtende Abwarten dar. Zudem sind zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nunmehr sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe außer Vertriebs gemeldet worden.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten, nach denen es sich hier vorliegend um ein vergleichbares Erkrankungsbild bzw. einen vergleichbaren Erkrankungsverlauf handelt, werden Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) zu einer Patientenpopulation zusammengefasst. Für die zusammengefasste Patientenpopulation wird alleinig „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie KEYNOTE 716 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren infolge einer Anwendungsgebietserweiterung. Eine Nutzenbewertung zu Erwachsenen im Tumorstadium III ist durch den G-BA bereits mit Beschluss vom 19. September 2019 erfolgt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 vorgelegt.

KEYNOTE 716 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die vollständige Resektion eines Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung erhalten haben. In die Studie wurde pro Behandlungsarm insgesamt jeweils nur 1 Person unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei den Patientinnen und Patienten durfte zu Beginn der Studie kein Hinweis auf eine regionale oder fernmetastasierende Erkrankung bestehen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 bzw. für

Kinder und Jugendliche entsprechend einem Lansky- bzw. Karnofsky-Leistungsstatus ≥ 50) vorweisen.

Die 976 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 487) oder Placebo (N= 489) zugeteilt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach T-Klassifikation des Tumorstadiums gemäß AJCC Version 8 (T3b [$> 2,0$ – $4,0$ mm mit Ulzeration] vs. T4a [$> 4,0$ mm ohne Ulzeration] vs. T4b [$> 4,0$ mm mit Ulzeration]) sowie einem eigenen Stratum für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren.

Die Studie KEYNOTE 716 besteht aus 2 Teilen, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in Teil 2 der Studie überzutreten und mit Pembrolizumab behandelt zu werden. Vollständige Auswertungen liegen für Teil 1 der Studie vor. Die vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse aus Teil 1 der Studie.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE 716 für 17 Zyklen à 3 Wochen. Insbesondere aufgrund von Therapieunterbrechungen könnten sich somit Behandlungsdauern ergeben, die über die gemäß Fachinformation vorgegebene Behandlungsdauer von maximal 1 Jahr hinausgehen. Aus dem Studienbericht wird ersichtlich, dass 11 % der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm für 1 Jahr oder länger behandelt wurden, so dass nicht von relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung ausgegangen wird.

Basierend auf dem in der Studie KEYNOTE 716 durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ angesehen.

KEYNOTE 716 wird in 141 Studienzentren in Afrika, Asien, Australien, Europa und Nordamerika Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im September 2018 und ist derzeit noch laufend.

Für die Nutzenbewertung wurde der 3. Datenschnitt vom 04.01.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die geplante 3. Interimsanalyse nach 146 (geplant) bzw. 158 (aufgetreten) Ereignissen im Endpunkt fernmetastatenfreies Überleben (DMFS). Dieser Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie KEYNOTE 716 waren in den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung keine Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt. Gemäß der Dossierbewertung des IQWiG lagen im Studienbericht jedoch im Rahmen der Angaben zum Studienverlauf und zum Patientenfluss Informationen über die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Angaben zu Todesfällen und das daraus errechnete relative Risiko als Gesamtmortalität dargestellt, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Auswertungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Finale Analysen aus der Studie KEYNOTE 716 zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Morbidität

Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)

Die Patientinnen und 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 RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- lokales Rezidiv
- regionäres Rezidiv
- lokoregionäres Rezidiv
- Fernmetastasierung
- gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung
- Tod ohne Rezidiv

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

Rezidive (Ereignisrate)

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Pembrolizumab führt im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod.

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 (ca. 27 Monate im Median) zum Datenschnitt vom 04.01.2022 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 sicher quantifizieren.

Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das jeweilige 95 %- Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 716 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Das jeweilige 95 %- Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 716 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

Dabei zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen > 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab. Für Personen ≤ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab vor.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schweren UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail Nachteile von Pembrolizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 716 zugrunde, in welcher Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Untersuchungsregime in der Nachsorge wird dies als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ gewertet.

Auf Basis von Auswertungen zur Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Finale Analysen aus der Studie KEYNOTE 716 zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Hinsichtlich der Rezidivrate und des Rezidivfreien Überlebens zeigen sich statistisch signifikante, deutliche Vorteile von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Da jedoch die Beobachtungszeit (ca. 27 Monate im Median) zum Datenschnitt vom 04.01.2022 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 sicher quantifizieren.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich ebenfalls weder positive noch negative Effekte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Pembrolizumab bei den schweren UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schwerwiegenden UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht sicher quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des

vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage. Insgesamt wird für Pembrolizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 716. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie Rezidive liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund des sinkenden Rücklaufs von Fragebögen im Studienverlauf als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo von Limitationen in der Verblindung und daher von einem tendenziell erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der Studie KEYNOTE 716 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIB oder IIC untersucht.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab:

„Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.“

Vorliegend werden ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion sowie Kinder und Jugendliche ab 12

Jahren im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion berücksichtigt. Die Nutzenbewertung zu Erwachsenen im Tumorstadium III ist mit Beschluss vom 19. September 2019 erfolgt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung
- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Patientengruppe a)

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

Für die Bewertung liegen Ergebnisse aus der doppelblinden RCT KEYNOTE 716 vor. In dieser wird Pembrolizumab gegenüber Placebo, welches basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorge als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewertet wird, verglichen.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Morbidität zeigen sich für Pembrolizumab hinsichtlich der Rezidivrate und des Rezidivfreies Überleben deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. 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 sicher quantifizieren.

Für Symptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Pembrolizumab bei den schweren UE, den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht sicher quantifizierbare Effekte bei der Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Insgesamt ist die Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche jedoch nicht als derart hoch beurteilt werden, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der Studie KEYNOTE 716 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIB oder IIC untersucht. Im Ergebnis ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Patientengruppe nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss für die Patientengruppe a) die Zahlen aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde, welche auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers berechnet wurden. Für die Patientengruppe b) werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen kann, da die Prognose für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

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: 3. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Behandlungsdauer:

Die maximale Behandlungsdauer mit Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein.

Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Erwachsene</u>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8
<u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren</u>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³	Keine Angabe			

Verbrauch:

³ Die Behandlungsoptionen Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) sowie Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁴.

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Erwachsene</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
<i>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren</i>					
Pembrolizumab	2 mg / kg = 94,2 mg	94,2 mg	1 x 100 mg	17	17 x 100 mg
	-	-	-	-	-
	2 mg / kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

⁴ Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	2 mg / kg = 94,2 mg	94,2 mg	1 x 100 mg	17	17 x 100 mg
	-	-	-		-
	2 mg / kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³	Keine Angabe				

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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 seinen Sitzungen am 27. Juli 2021 und am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 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 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Am 6. Dezember 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 6. Dezember 2022 ersetzt Version 1.0 der

Dossierbewertung vom 28. Oktober 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021 und 27. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 15.02.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 24.02.2023 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie KEYNOTE 716: Pembrolizumab vs. Placebo ^{1, 2}

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtmortalität ^b					
	487	25 (5,1) ^c	489	30 (6,1) ^c	0,84 [0,50; 1,40] 0,533 ^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-72), sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 04.01.2022

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate ^d	487	95 (19,5)	489	139 (28,4)	0,69 [0,55; 0,86] 0,001 ^c
lokales Rezidiv	487	24 (4,9)	489	26 (5,3)	– ^f
regionäres Rezidiv	487	15 (3,1)	489	24 (4,9)	– ^f
lokoregionäres Rezidiv	487	7 (1,4)	489	6 (1,2)	– ^f
Fernmetastasierung	487	41 (8,4)	489	71 (14,5)	– ^f
loko-regionäres Rezidiv und Fernmetastasierung ^e	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– ^f
Tod ohne Rezidiv	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– ^f
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidivfreies Überleben	487	37,2 [n. b.; n. b.] 95 (19,5)	489	n. e. [n. b.; n. b.] 139 (28,4)	0,64 [0,50; 0,84] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Krankheitssymptomatik							

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^h							
Fatigue	430	12,58 (16,51)	7,67 (0,70)	449	14,40 (18,92)	4,30 (0,69)	3,37 [1,46; 5,27] < 0,001 SMD: 0,18 [0,08; 0,29]
Übelkeit und Erbrechen	430	1,12 (5,75)	1,97 (0,30)	449	1,22 (5,26)	1,58 (0,30)	0,40 [-0,42; 1,21] 0,339
Schmerzen	430	11,05 (18,39)	4,48 (0,66)	449	12,58 (19,18)	1,83 (0,65)	2,65 [0,86; 4,44] 0,004 SMD: 0,15 [0,05; 0,24]
Dyspnoe	430	7,21 (15,84)	4,81 (0,62)	449	5,86 (14,18)	2,94 (0,61)	1,87 [0,19; 3,56] 0,030 SMD: 0,11 [0,01; 0,21]
Schlaflosigkeit	430	17,60 (25,20)	1,92 (0,80)	449	17,52 (23,99)	1,38 (0,79)	0,54 [-1,63; 2,71] 0,627
Appetitverlust	430	3,10 (10,21)	2,97 (0,52)	449	5,12 (15,14)	1,54 (0,51)	1,44 [0,03; 2,85] 0,045 SMD: 0,10 [0,00; 0,19]
Verstopfung	430	6,98 (17,12)	0,99 (0,57)	449	7,72 (18,09)	1,16 (0,56)	-0,17 [-1,71; 1,36] 0,824
Diarrhö	430	6,51 (15,73)	1,62 (0,52)	449	5,49 (14,24)	-0,31 (0,51)	1,92 [0,51; 3,34] 0,008 SMD: 0,12 [0,03; 0,21]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ⁱ							

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
	437	84,41 (12,72)	-2,29 (0,46)	458	84,97 (12,79)	-0,84 (0,45)	-1,45 [-2,69; -0,21] 0,022 SMD: -0,12 [-0,22; -0,02]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N [§]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ⁱ							
globaler Gesundheitszustand	430	81,80 (16,28)	-4,53 (0,54)	449	81,16 (16,00)	-2,07 (0,53)	-2,46 [-3,93; -0,98] 0,001 SMD: -0,16 [-0,26; -0,07]
körperliche Funktion	430	92,05 (12,49)	-2,89 (0,47)	449	91,83 (13,77)	-1,99 (0,46)	-0,90 [-2,18; 0,38] 0,169
Rollenfunktion	430	90,23 (19,25)	-2,90 (0,66)	449	89,01 (20,91)	-0,24 (0,65)	-2,67 [-4,46; -0,87] 0,004 SMD: -0,15 [-0,25; -0,05]
emotionale Funktion	430	84,86 (17,71)	0,02 (0,58)	449	84,73 (17,09)	1,18 (0,57)	-1,15 [-2,72; 0,41] 0,149

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
kognitive Funktion	430	92,79 (13,11)	-3,97 (0,54)	449	92,02 (14,48)	-3,02 (0,53)	-0,96 [-2,41; 0,49] 0,195
soziale Funktion	430	91,82 (15,72)	-1,60 (0,60)	449	90,05 (19,16)	0,84 (0,59)	-2,44 [-4,06; -0,82] 0,003 SMD: -0,15 [-0,25; -0,05]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	483	462 (95,7)	486	445 (91,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	483	103 (21,3)	486	94 (19,3)	1,10 [0,86; 1,42] 0,533 ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^j					
	483	137 (28,4)	486	97 (20,0)	1,42 [1,13; 1,78] 0,002 ^c
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^j					
	483	83 (17,2)	486	22 (4,5)	3,80 [2,41; 5,97] < 0,001 ^c
Spezifische unerwünschte Ereignisse					

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Immunvermittelte SUE ^{i, k}	483	36 (7,5)	486	4 (0,8)	9,06 [3,25; 25,25] < 0,001 ^c
Immunvermittelte schwere UE ^{j, k}	483	51 (10,6)	486	6 (1,2)	8,55 [3,71; 19,74] < 0,001 ^c
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE ^j)	483	10 (2,1)	486	0 (0)	21,13 [1,24; 359,58] 0,001 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE ^j)	483	23 (4,8)	486	1 (0,2)	23,14 [3,14; 170,69] < 0,001 ^c
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE ^j)	483	11 (2,3)	486	2 (0,4)	5,53 [1,23; 24,84] 0,012 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE ^j)	483	15 (3,1)	486	3 (0,6)	5,03 [1,47; 17,27] 0,004 ^c

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

^b In der Studie KEYNOTE 716 waren in den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant. Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Angaben zum Studienverlauf und zum Patientenfluss Informationen über die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten vor, die als Gesamt mortalität herangezogen werden.

^c Berechnung des IQWiG

^d Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

^e sowohl lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasierung, diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen

^f Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.

^g Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^h Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

ⁱ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand bzw. bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

^j Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.

^k Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet).

Verwendete Abkürzungen:

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); SOC = Systemorganklasse; vs. = versus					

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

ca. 1 620 – 2 310 Patientinnen und Patienten

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

ca. 1 - 4 Patientinnen und 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: 3. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	45 686,14 € - 91 372,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	45 686,14 € - 91 372,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 - 17	800 € - 1 700 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen eingesetzt werden können:

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

³ Die Behandlungsoptionen Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) sowie Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Ahang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre)**

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BANz AT 15.02.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 716: Pembrolizumab vs. Placebo^{1, 2}

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität ^b	487	25 (5,1) ^c	489	30 (6,1) ^c	0,84 [0,50; 1,40] 0,533 ^c

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Rezidive

Rezidivrate ^d	487	95 (19,5)	489	139 (28,4)	0,69 [0,55; 0,86] 0,001 ^c
lokales Rezidiv	487	24 (4,9)	489	26 (5,3)	– ^f
regionäres Rezidiv	487	15 (3,1)	489	24 (4,9)	– ^f
lokoregionäres Rezidiv	487	7 (1,4)	489	6 (1,2)	– ^f
Fernmetastasierung	487	41 (8,4)	489	71 (14,5)	– ^f

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-72), sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 4. Januar 2022



lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasierung ^e	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– ^f
Tod ohne Rezidiv	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– ^f
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidivfreies Überleben	487	37,2 [n. b.; n. b.] 95 (19,5)	489	n. e. [n. b.; n. b.] 139 (28,4)	0,64 [0,50; 0,84] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d

Krankheitssymptomatik

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^h

Fatigue	430	12,58 (16,51)	7,67 (0,70)	449	14,40 (18,92)	4,30 (0,69)	3,37 [1,46; 5,27] < 0,001 SMD: 0,18 [0,08; 0,29]
Übelkeit und Erbrechen	430	1,12 (5,75)	1,97 (0,30)	449	1,22 (5,26)	1,58 (0,30)	0,40 [–0,42; 1,21] 0,339
Schmerzen	430	11,05 (18,39)	4,48 (0,66)	449	12,58 (19,18)	1,83 (0,65)	2,65 [0,86; 4,44] 0,004 SMD: 0,15 [0,05; 0,24]
Dyspnoe	430	7,21 (15,84)	4,81 (0,62)	449	5,86 (14,18)	2,94 (0,61)	1,87 [0,19; 3,56] 0,030 SMD: 0,11 [0,01; 0,21]
Schlaflosigkeit	430	17,60 (25,20)	1,92 (0,80)	449	17,52 (23,99)	1,38 (0,79)	0,54 [–1,63; 2,71] 0,627
Appetitverlust	430	3,10 (10,21)	2,97 (0,52)	449	5,12 (15,14)	1,54 (0,51)	1,44 [0,03; 2,85] 0,045 SMD: 0,10 [0,00; 0,19]
Verstopfung	430	6,98 (17,12)	0,99 (0,57)	449	7,72 (18,09)	1,16 (0,56)	–0,17 [–1,71; 1,36] 0,824
Diarrhö	430	6,51 (15,73)	1,62 (0,52)	449	5,49 (14,24)	–0,31 (0,51)	1,92 [0,51; 3,34] 0,008 SMD: 0,12 [0,03; 0,21]



Gesundheitszustand

EQ-5D VAS ⁱ							
	437	84,41 (12,72)	-2,29 (0,46)	458	84,97 (12,79)	-0,84 (0,45)	-1,45 [-2,69; -0,21] 0,022 SMD: -0,12 [-0,22; -0,02]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30ⁱ

globaler Gesundheitszustand	430	81,80 (16,28)	-4,53 (0,54)	449	81,16 (16,00)	-2,07 (0,53)	-2,46 [-3,93; -0,98] 0,001 SMD: -0,16 [-0,26; -0,07]
körperliche Funktion	430	92,05 (12,49)	-2,89 (0,47)	449	91,83 (13,77)	-1,99 (0,46)	-0,90 [-2,18; 0,38] 0,169
Rollenfunktion	430	90,23 (19,25)	-2,90 (0,66)	449	89,01 (20,91)	-0,24 (0,65)	-2,67 [-4,46; -0,87] 0,004 SMD: -0,15 [-0,25; -0,05]
emotionale Funktion	430	84,86 (17,71)	0,02 (0,58)	449	84,73 (17,09)	1,18 (0,57)	-1,15 [-2,72; 0,41] 0,149
kognitive Funktion	430	92,79 (13,11)	-3,97 (0,54)	449	92,02 (14,48)	-3,02 (0,53)	-0,96 [-2,41; 0,49] 0,195
soziale Funktion	430	91,82 (15,72)	-1,60 (0,60)	449	90,05 (19,16)	0,84 (0,59)	-2,44 [-4,06; -0,82] 0,003 SMD: -0,15 [-0,25; -0,05]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)

	483	462 (95,7)	486	445 (91,6)	-
--	-----	------------	-----	------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j

	483	103 (21,3)	486	94 (19,3)	1,10 [0,86; 1,42] 0,533 ^c
--	-----	------------	-----	-----------	--



Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^j

	483	137 (28,4)	486	97 (20,0)	1,42 [1,13; 1,78] 0,002 ^c
--	-----	------------	-----	-----------	--

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^j

	483	83 (17,2)	486	22 (4,5)	3,80 [2,41; 5,97] < 0,001 ^c
--	-----	-----------	-----	----------	--

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte SUE ^{j, k}	483	36 (7,5)	486	4 (0,8)	9,06 [3,25; 25,25] < 0,001 ^c
Immunvermittelte schwere UE ^{j, k}	483	51 (10,6)	486	6 (1,2)	8,55 [3,71; 19,74] < 0,001 ^c
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE ^j)	483	10 (2,1)	486	0 (0)	21,13 [1,24; 359,58] 0,001 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE ^j)	483	23 (4,8)	486	1 (0,2)	23,14 [3,14; 170,69] < 0,001 ^c
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE ^j)	483	11 (2,3)	486	2 (0,4)	5,53 [1,23; 24,84] 0,012 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE ^j)	483	15 (3,1)	486	3 (0,6)	5,03 [1,47; 17,27] 0,004 ^c

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

^b In der Studie KEYNOTE 716 waren in den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant. Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Angaben zum Studienverlauf und zum Patientenfluss Informationen über die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten vor, die als Gesamt mortalität herangezogen werden.

^c Berechnung des IQWiG

^d Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

^e sowohl lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasierung, diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen

^f Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.

^g Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^h Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

ⁱ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand bzw. bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

^j Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.

^k Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 – 17	800 € – 1 700 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Die Behandlungsoptionen Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) sowie Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2022 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. November 2022 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 Patientengruppen"

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"

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

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, \geq 12 Jahre, Monotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-846)

Modul 1

(PDF 799,28 kB)

Modul 2

(PDF 726,93 kB)

Modul 3A

(PDF 1,67 MB)

Modul 4A

(PDF 8,82 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 3,05 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,05 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/856/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.

c) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweis zu Patientenpopulation c):

Es werden vom G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
- Nivolumab

Stand der Information: Juli 2022

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 925,27 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 57,50 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 Ärztgesellschaften 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 **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-846*). 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 am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 14:00 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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	24.11.2022

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						
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Meindl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Ullraum	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Petz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Ehrhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Herr Prof. Dr. Gutzmer	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Weichenthal	nein	ja	ja	ja	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. November 2022
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>Das IQWiG führt die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als adjuvante Therapie des Melanoms in Stadium IIB/C für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene (Auftrags-Nr. A22-72) auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“ durch und akzeptiert die KEYNOTE 716 mit Pembrolizumab gegen Placebo nicht als relevante Studie, wodurch sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Dabei merkt das IQWiG zwar an, dass der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zu Verfügung steht und damit eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte, sich die Verfügbarkeit im deutschen Versorgungskontext im Rahmen der Dossierbewertung jedoch nicht abschließend klären lässt.</p> <p>MSD stimmt der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu, da aus Sicht von MSD sichergestellt werden kann, dass Interferon alfa zum maßgeblichen Zeitpunkt im deutschen Versorgungskontext nicht mehr zur Verfügung steht. Dies wurde in einer Stellungnahme der Fachgesellschaften, für ein Beratungsgespräch mit dem G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB/C, bestätigt, welche die abwartende engmaschige Nachsorge für die adjuvante Therapie im Stadium II nennt (1). Die Fachgesellschaften verweisen außerdem auf den Stand der S3 Leitlinie, die zwar Interferon alfa noch als Therapieoption nennt, „diese</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u><i>Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</i></u></p> <p>Basierend auf internationalen Leitlinien stellt die ausschließliche Nachbeobachtung einen Standard in der adjuvanten Krankheitssituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC dar. Eine adjuvante Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder MEK- bzw. BRAF-Inhibitoren wird für das Melanom im Stadium II explizit nicht empfohlen.</p> <p>Weiter soll gemäß deutscher S3-Leitlinie im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Option (aber) aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden“ sei, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden und 2021 das letzte zugelassene Präparat vom Markt genommen wurde (1).</p> <p>Der G-BA verwies in der zugehörigen Niederschrift zur Beratung 2021 darauf, dass nur noch der Wirkstoff Interferon alfa-2b zur Verfügung stünde und nicht als außer Vertrieb gekennzeichnet sei (2). MSD hat mit dem vorgelegten Dossier die Außervertriebsnahme als Referenz eingereicht. Dies wurde in der aktualisierten Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt (3).</p> <p>Da es sich bei IntronA (Wirkstoff Interferon alfa-2b) um ein eigenes Produkt der Firma MSD handelt, kann anhand folgender Informationen nachgewiesen werden, dass Interferon alfa-2b im Jahr 2022, genauer gesagt bereits seit dem 31.10.2021, nicht mehr zur Verfügung steht:</p> <ol style="list-style-type: none">1. MSD hat schon im August 2019 in einem offiziellen Schreiben auf die VertriebsEinstellung hingewiesen (4).2. Die zugehörige AV-Meldung wurde zum 15.10.2021 in der Lauer Taxe veröffentlicht (5). Da es sich bei IntronA um ein apothekenpflichtiges Arzneimittel handelte, erfolgt die Löschung aus der IFA-Datenbank standardmäßig erst 24 Monate später, unabhängig von der Tatsache, dass schon vor diesem Zeitpunkt ggf. keine Verfügbarkeit mehr besteht.	<p>zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko ausschließlich nachbeobachtet werden können.</p> <p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Laut klinischen Experten war dabei auch zu berücksichtigen, dass Interferon alfa in Deutschland in den letzten Jahren bereits nur teilweise verfügbar war. Der Wirkstoff Interferon alfa war in den letzten Jahren nur noch in Form einzelner Arzneimittelpräparate und überwiegend nur als Re-/Parallelimport verfügbar. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe nunmehr außer Vertrieb gemeldet wurden.</p> <p>Vor diesen Hintergründen kommt Interferon alfa nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium II B/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Laut den Stellungnahmen klinischer Experten zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Seit dem 31.10.2021 ist kein IntronA mit gültiger Haltbarkeit mehr verfügbar. Nachfolgend sind das jeweils letzte Verkaufsdatum und das Verfallsdatum der letzten Chargen aufgelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> -SKU 1000910 / PZN 04126689 IntronA Inj Lsg 18 Mio 2x Klinikpackung = letzter VK Tag 31.08.2021 / Charge: T006917 / Verfall 30.09.2021 - SKU 1000912 / PZN 00812494 IntronA Inj Lsg 25 Mio 2x = letzter VK Tag 19.08.2021 / Charge T020915 / Verfall 30.09.2021 - SKU 1009372 / PZN 00812459 IntronA Inj Lsg 18 Mio 2x = letzter VK Tag 14.05.2021 / Charge T020415 / Verfall 31.10.2021 <p>4. Auf Antrag durch MSD als Zulassungsinhaber wurde die Zulassung durch die europäische Kommission mit dem Schreiben vom 30.11.2021 widerrufen (6, 7).</p> <p>5. Dementsprechend wurden im Jahr 2022 keine Rezepte mehr für IntronA ausgestellt (8) und es gibt keine Lagerbestände mehr für IntronA.</p> <p>Die Verfügbarkeit von Interferon alfa kann durch die oben genannten Informationen und Dokumente aus Sicht von MSD daher abschließend geklärt werden.</p> <p>Da weder Interferon alfa-2a noch Interferon alfa-2b zur Verfügung stehen, stellt „Beobachtendes Abwarten“ die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom im Stadium IIB/C dar. Der Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 716 stellt eine hinreichende Annäherung an die Vergleichstherapie beobachtendes</p>	<p>eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.</p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion hervor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird alleinig das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abwarten dar (9). Die KEYNOTE 716 ist damit eine relevante und geeignete Studie, um den Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten und es leitet sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p>	
<p>Das IQWiG unterteilt für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB/C die vorliegende Fragestellung in zwei Patientenpopulationen und führt die Nutzenbewertung 1. für Erwachsene sowie 2. für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren getrennt durch.</p> <p>Für die adjuvante Behandlung eines Melanoms in Stadium IIB/C sind Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene jedoch einheitlich und im Gesamten zu betrachten.</p> <p>Bei einem Malignen Melanom handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen im Wesentlichen um dieselbe Krankheit. Dies begründet sich u.a. auf gemeinsamen prädisponierenden Faktoren, einem vergleichbaren klinischen Bild und überschneidenden genetischen Anomalien. Die Behandlung erfolgt im Allgemeinen nach einer ähnlichen Strategie. Spezifisch für das Tumorstadium IIB/C unterteilte der G-BA in seiner Beratung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in diesen Stadien nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen nicht in verschiedene Teilpopulationen (2). Auch die</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von den klinischen Experten dargelegt, dass es im Tumorstadium IIB/C keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche gibt und sich die Therapie dieser Patientinnen und Patienten an derjenigen der Erwachsenen orientiert.</p> <p>Weiter ging aus den Stellungnahmen der klinischen Experten hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt, den derzeitigen Behandlungsstandard stellt demnach sowohl bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch bei Erwachsenen das beobachtende Abwarten dar. Zudem sind zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nunmehr sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe außer Vertrieb gemeldet worden.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachgesellschaften führten in ihrer Stellungnahme zu dieser Beratung keine altersabhängigen unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen auf (1). Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C gilt altersunabhängig für alle Patienten ab 12 Jahren.</p> <p>Es gibt nach Einschätzung von MSD keine hinreichende Begründung eine separate Nutzenbewertung für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene durchzuführen und MSD möchte hier auf andere Verfahren verweisen, die beispielhaft zeigen, dass dies nicht standardmäßig erfolgen muss (10-12).</p> <p>Zusammenfassend sollte aus Sicht von MSD für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB/C nicht in gesonderte Teilpopulationen anhand des Alters aufgeteilt werden.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten, nach denen es sich hier vorliegend um ein vergleichbares Erkrankungsbild bzw. einen vergleichbaren Erkrankungsverlauf handelt, werden Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) zu einer Patientenpopulation zusammengefasst. Für die zusammengefasste Patientenpopulation wird alleinig „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

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)
I.39, Z. 13ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven umfasst beim malignen Melanom die ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose (13). Die bisherige Beobachtungsdauer deckt diese kritische Phase nicht vollständig ab. Daher kann der Effekt von Pembrolizumab auf den Endpunkt Rezidive nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht sicher eingeschätzt werden. Folglich kann für den Endpunkt nur von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie KEYNOTE 716 betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04.01.2022 in etwa 27 Monate. Die Kritik des IQWiG, dass daher nur von mäßiger Ergebnissicherheit ausgegangen werden kann, ist dennoch nicht nachvollziehbar. Bereits in der ersten Interimsanalyse vom 04.12.2020, nach einer medianen Beobachtungsdauer von 14,4 Monaten im Pembrolizumab-Arm und 14,1 Monaten im Placebo-Arm, zeigt sich der signifikante Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,46; 0,92] p=0,014). Dieser</p>	<p><i>Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)</i></p> <p>Die Patientinnen und 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.</p> <p>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lokales Rezidiv - regionäres Rezidiv - lokoregionäres Rezidiv - Fernmetastasierung - gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung - Tod ohne Rezidiv

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigte sich sowohl in der als finalen Analyse (zweite Interimsanalyse vom 21.06.2021) geplanten Auswertung (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,001) als auch in der dritten Interimsanalyse vom 04.01.2022 (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,84]; p < 0,001). Der deutliche Effekt ist also bereits sehr früh im Studienverlauf aufgetreten. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits nach einem halben Jahr und es ist nicht zu erwarten, dass der Effekt später noch stark variiert. Auch das HR bleibt über die drei Analysezeitpunkte hinweg vergleichbar (0,65; 0,61 und 0,64).</p> <p>Bei Patienten im Stadium III liegen mit der KEYNOTE 054 mittlerweile Daten zum RFS mit deutlich längerer Beobachtungsdauer von 4,9 Jahren vor. Diese beim ESMO 2022 präsentierten Daten zeigen weiterhin einen Vorteil beim RFS zugunsten von Pembrolizumab mit einer HR von 0,61. Das 5-Jahres RFS lag bei 55,4 % im Pembrolizumab-Arm versus 38,3 % im Placebo-Arm (14). Die längere Beobachtungszeit konnte demnach die schon früh gezeigten Effekte hinsichtlich RFS bestätigen.</p> <p>Die Diskussion um die Länge der Nachbeobachtungsdauer ist noch ein Relikt aus der Ära der Chemotherapien, auch wenn die Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung des Melanoms keine Rolle spielt. Mit einer Chemotherapie konnte man einen Progress</p>	<p>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).</p> <p><i>Rezidive (Ereignisrate)</i></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Placebo.</p> <p><i>Rezidivfreies Überleben (RFS)</i></p> <p>Pembrolizumab führt im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod.</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 (ca. 27 Monate im Median) zum Datenschnitt vom 04.01.2022 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</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>meist nur verzögern und nicht, wie es bei Checkpoint-Inhibitoren der Fall ist, tatsächlich verhindern. Daher ist generell bei Chemotherapien tatsächlich eine im Vergleich längere Nachbeobachtungsdauer sinnvoll, um das Therapieversagen unter, aber auch nach Absetzen der Therapie, also einem zeitlich verzögerten doch noch auftretenden Rezidiv, nachweisen zu können. Dahingegen ist das Ansprechen auf einen Checkpoint-Inhibitor ein langfristiges Ansprechen, da man bei den Ansprechern einen Progress verhindern kann (und nicht nur verzögert). Man sieht das in vielen Studien mit Checkpoint-Inhibitoren, bei denen der Vorteil im rezidivfreien Überleben in den Kurven schon in den ersten Monaten sichtbar wird und langfristig erhalten bleibt, sowie z.B. in der Checkmate 238 und der KEYNOTE 054. Der Effekt der Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab stellt sich schnell ein und bleibt langfristig bestehen (14, 15).</p> <p>Zu beachten ist außerdem, dass der Beobachtungszeitraum ab Randomisierung gezählt wird. Der Zeitraum zwischen Primärdiagnose und OP-Termin und von bis zu 12 Wochen nach OP bis Randomisierung wurde demnach nicht eingerechnet. Der Beobachtungszeitraum ist somit nicht ab Primärdiagnose gerechnet,</p>	<p>Ausmaß dieses Vorteils basierend auf den vorliegenden Daten nicht sicher quantifizieren.</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>während die Angabe zum Hochrisikozeitraum in der Literatur meist ab Primärdiagnose erfolgt.</p> <p>Publizierte Daten zeigen außerdem, dass der Hochrisikozeitraum für ein Rezidiv in Stadium II auch mit weniger als drei Jahren angegeben werden kann.</p> <p>Lee et al. schreibt in seiner 2017 erschienenen Publikation, dass die Zeit bis zum Rezidiv nach der Operation bei median 23 Monaten im Stadium IIB und bei median 15 Monaten im Stadium IIC lag (16). Bei Ertekin et al. wurde die Zeit bis zum Rezidiv im Stadium II lokoregional mit median 1,5 Jahren und als Fernmetastase mit median 2,6 Jahren nach Diagnose angegeben (Gesamt: 1,85 Jahre) (17). Tas et al. bezieht Stadium I mit ein und beschreibt die Zeit bis zum Rezidiv im Stadium I und II mit median 18,3 Monaten lokoregional und mit median 34 Monaten als Fernmetastase (Gesamt: 22,3 Monate) (18). Bleicher et al. schreibt in seiner 2020 erschienenen Publikation, dass das Rezidivrisiko beim Melanom im Stadium IIB und IIC im zweiten Jahr nach Diagnosestellung am größten ist (19).</p> <p>Außerdem kann auf eine aktuelle deutsche Analyse (2015-2020) aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (ZRMM) verwiesen werden. In einer Kohorte mit Patienten aus dem</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Universitätsklinikum Tübingen liegt die mediane Zeit bis zum Rezidiv im Stadium IIB bei 31 Monaten und im Stadium IIC bei 26 Monaten, also ebenfalls unter 3 Jahren (20).</p> <p>Insgesamt lässt sich damit aus Sicht von MSD schlussfolgern, dass das Risiko, ein Rezidiv bereits früh nach Primärdiagnose zu erleiden, hoch ist und die aktuelle Beobachtungsdauer der KEYNOTE 716 von über 2 Jahren diesen Hochrisikozeitraum hinreichend abdeckt, um eine verlässliche Aussage hinsichtlich des Endpunkts Rezidivfreies Überleben treffen zu können. Zusammenfassend liegen keine Gründe vor, die eine hohe Ergebnissicherheit schmälern würden. Der Endpunkt RFS zeigt Ergebnisse, die eine Ableitung eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen.</p>	
I.37, Z. 21f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD handelt es sich bei dem Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben um einen patientenrelevanten</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt, welcher in Ergänzung zum primären Endpunkt RFS zu sehen ist.</p> <p>Bei Fernmetastasen handelt es sich um einen Befund, der den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation bedeutet und mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergeht (Stadium IV). Diese geht wiederum mit einer psychischen Belastung für den Patienten einher. Mit zunehmender Metastasierung nehmen auch die krankheitsassoziierten Symptome zu. Abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der Fernmetastase(n) muss individuell entschieden werden, welche Therapieoptionen am besten geeignet sind und ob eine chirurgische Therapie in Frage kommt (13, 21). Diese Operationen können jedoch schwierig und belastend für die Patienten sein. Aber auch unter medikamentösen Folgetherapien können therapiebedingte Nebenwirkungen und folglich auch die körperliche Belastung zunehmen (22, 23).</p> <p>Wie auch der G-BA in seiner Beratung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms angemerkt hat sei darauf hingewiesen, dass es sich um einen weiteren Befund im Rahmen eines festgestellten Rezidivs handelt, sofern das „Auftreten einer Fernmetastase nach bereits erfolgter Feststellung eines Rezidivs dokumentiert“ wird (2). Zwar</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird die Fernmetastasierung bereits dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zugeordnet, jedoch werden Patienten mit lokalem Rezidiv oder einem Rezidiv in den regionären Lymphknoten weiterhin auf Fernmetastasen untersucht und deren Nachweis als eigenständiges Ereignis gewertet. Der Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben umfasst somit auch die Zeit bis zum Auftreten einer Fernmetastase, die nach einem lokalen, regionären oder loko-regionären Rezidiv auftritt.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von MSD aus den oben genannten Gründen die Verlängerung des Fernmetastasenfreien Überlebens unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Melanom-Patienten als eigenständiger Endpunkt anzusehen, wenn auch die Bedeutung dieses Endpunkts dem Endpunkt RFS untergeordnet werden kann. Es leitet sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab ab.</p>	
I.41, Z.1ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt in Tabelle 17 die Ergebnisse zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 an. Bei der Skala Übelkeit und Erbrechen ist die Mittelwertsdifferenz fälschlicherweise mit 0,04 angegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Am 6. Dezember 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 6. Dezember 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. Oktober 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.</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)
	Es handelt sich um eine fehlerhafte Angabe. Der korrekte Wert ist 0,40. Dieser Wert findet sich im Dossier in Modul 4A auf Seite 132 in Tabelle 4-48.	In der Version 1.1 wurde im Abschnitt I Anhang B.3.3 in Tabelle 17 die fehlerhafte Angabe der Mittelwertdifferenz beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) von 0,04 auf den korrekten Wert von 0,40 geändert.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 12. August 2021: 2021-B-162 Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 12. August 2021: 2021-B-162 Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 2022 [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5968/2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-846.pdf.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Vertriebseinstellung IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. 2019.
5. Informationsstelle für Arzneispezialitäten – I. F. A. GmbH. IFA-Auftragsbestätigung zur außer Vertriebnahme von IntronA. 2021.
6. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.11.2021 über den Widerruf der durch die Entscheidung K(2000)574 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "IntronA - Interferon alfa-2b" auf Antrag des Zulassungsinhabers.
7. Europäische Kommission. Union Register of not active medicinal products for human use. [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h127.htm>.
8. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. IQVIA PharmaScop National und IQVIA DKM (Deutscher Krankenhaus Markt). IntronA (incl PI). 2022.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5965/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-846.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung Dossierbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4532/2021-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-656.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Baloxavir marboxil (Postexpositionsprophylaxe der Influenza) – Nutzenbewertung Dossierbewertung § 35a SGB V. 2021 [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4473/2021-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Baloxavir-marboxil-D-627.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Crizanlizumab. 2021 [Zugriff am 11.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4259/2021-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Crizanlizumab_D-591.pdf.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Langversion 3.3. AWMF Registernummer: 032/024OL- Juli [online]. 2020 [Zugriff am 13.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.

14. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM Evidence*. 2022;EVIDo2200214.
15. Larkin J, Weber J, Del Vecchio M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab (CheckMate 238 trial): Reassessment of 4-year efficacy outcomes in patients with stage III melanoma per AJCC-8 staging criteria. *European Journal of Cancer*. 2022;173:285-96.
16. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and timing of initial relapse in pathologic stage II melanoma patients. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(4):939-46.
17. Ertekin SS, Podlipnik S, Riquelme-Mc Loughlin C, Barreiro-Capurro A, Arance A, Carrera CC, et al. Initial Stage of Cutaneous Primary Melanoma Plays a Key Role in the Pattern and Timing of Disease Recurrence. *Acta Dermato-Venereologica*. 2021;101(7):adv00502-adv.
18. Tas F, Erturk K. Relapse patterns in patients with local and regional cutaneous melanoma. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(4):412-9.
19. Bleicher J, Swords DS, Mali ME, McGuire L, Pahlkötter MK, Asare EA, et al. Recurrence patterns in patients with Stage II melanoma: The evolving role of routine imaging for surveillance. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;122(8):1770-7.
20. Leiter-Stöppke U, Keim U. Outcomes and Epidemiology of Melanoma Stage 2 and 3A as recorded in the Clinical Central German Melanoma Registry (EPMEL2). 2022.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF; DKG; DKH). Melanom - Eine Leitlinie zur Untersuchung, Behandlung und Nachsorge des schwarzen Hautkrebses. Stand: Januar 2021. [Zugriff am 13.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Melanom-1910012.pdf.
22. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:7-18.
23. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer treatment reviews*. 2016;44:51-60.

5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms (2022-08-01-D-846)
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 28.10.2022 Stellung.</p> <p>Hintergrund</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.{Katalinic, 2015 #32152}</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 prinzipiell zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.{Korn, 2008 #28123}</p> <p>Mit der Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden. Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert. 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. 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. {Schadendorf, 2015 #31675;McDermott, 2014 #32087; Ugurel, 2020 #57039}</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>Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein erheblicher Teil 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>Adjuvante Therapie:</p> <p>Bis vor einiger Zeit 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).{Mocellin, 2010 #5612} Die Abwägung zwischen Nutzen einer Interferonbehandlung und deren Nebenwirkungen führte zu einem letztlich nur begrenztem Einsatz dieser Therapie in der adjuvanten Situation.{Harries, 2017 #49639}</p> <p>Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit in der adjuvanten Behandlung des Melanoms wie auch in anderen Indikationen ist rekombinantes Interferon alpha 2 (a und b) seit Anfang 2021 auf dem deutschen wie auch den übrigen Märkten nicht mehr in Verkehr.</p> <p>Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bislang zielten alle nach 2015 neu zugelassenen Therapien in der adjuvanten Situation beim Melanom auf das resezierte Stadium III (lokoregionäre Metastasierung) und - begrenzt - komplett resezierte Fernmetastasen ab.</p> <p>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.{Eggermont, 2016 #37315} 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.</p> <p>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.{Weber, 2017 #42717} 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).</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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). {Eggermont, 2018 #49379}</p> <p>Für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III steht mit Dabrafenib/Trametinib eine weitere Therapieoption 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.{Long, 2017 #42718}</p> <p>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.</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 im resezierten Stadium III.</p> <p>Im September 2018 erfolgte die Zulassung für kombinierte BRAF- und MEK-Inhibition mit Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion.</p> <p>Damit liegen aktuelle mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten im resezierten Stadium III eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.</p> <p>Adjuvante Therapie im Stadium II</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Besonderheit beim Melanom ist die Tatsache, dass sich die Prognose für Patienten mit Stadium II und solchen im Stadium III nach vollständiger Resektion überlappt. Beispielsweise ist die Prognose im Stadium IIIA besser als die im Stadium IIB und IIC und selbst im Stadium IIIB ist sie immer noch besser als im Stadium IIC. {Gershenwald, 2017 #44852}</p> <p>Damit besteht im klinischen Stadium IIB und IIC ein zum Stadium III vergleichbares Rezidiv- und Überlebensrisiko, ohne dass bisher eine der genannten effektiven Therapien zur Verfügung steht. Wie bereits eingangs beschrieben ist die adjuvante Therapie mit Interferonen komplett aufgegeben, so dass Patienten in den letzten Jahren in der klinischen Routine lediglich eine beobachtende Nachsorge erhalten haben.</p> <p>Mit der Studie Keynote 716 lagen erstmals randomisiert kontrollierte Daten zum Einsatz eines PD1-Antikörpers in der adjuvanten Anwendung im Stadium IIB und IIC des vollständig resezierten Melanoms vor. {Luke, 2022 #57537}</p> <p>In einer 1:1 Randomisierung erhielten 483 Patienten für ein Jahr nach der Operation eines Melanoms Stadium IIB/C eine Therapie mit Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 3 Wochen (2 mg/kg in pädiatrischen Patienten), 486 Patienten erhielten ein Placebo. Etwa zwei Drittel in beiden Armen war im Stadium IIB, ein Drittel in Stadium IIC.</p> <p>Nach Monaten Follow-up zeigte sich ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben für die Verumgruppe mit einer Hazard-Ratio von 0,64 (95%-VB 0,50-0,84). Der Effekt war über die Strata IIB und IIC konsistent wie auch über die zugrundeliegenden T-Klassen der TNM-Klassifikation.</p> <p>In der Subanalyse der Rezidivsituation zeigte sich auch das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) mit einer Hazard-Ratio von 0,64 (95%-VB 0,47-0,88) signifikant überlegen. Dies ist insofern bedeutsam als dass das Auftreten von Fernmetastasen nach wie vor mit einer hohen</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mortalität von mindestens 50% beim Melanom verbunden ist und die DMFS-Rate einen relativ robusten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben darstellt.</p> <p>Die Therapie war insgesamt gut verträglich, die Lebensqualität unter anti-PD1-Therapie unterschied sich nicht signifikant von der in der Placebo-Gruppe. Es traten die von PD1-Antikörpern bekannten Nebenwirkungen auf, am häufigsten im Vergleich zu Placebo solche der Schilddrüse, daneben oftmals gastrointestinale, muskuloskeletale und Hautnebenwirkungen. Stärkere als therapiebedingt eingeschätzte Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) traten in 17 Prozent unter Pembrolizumab (4,3% unter Placebo) auf, überwiegend gastrointestinal, muskuloskeletal und dermatologisch. In den meisten Fällen führten diese protokollgemäß zum Therapieabbruch.</p> <p>Aufgrund dieser Studiendaten erfolgte im Juni 2022 die Zulassung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit komplett reseziertem Melanom Stadium IIB und IIC in Europa.</p>	

S

<p>Zwischenzeitlich konnte mit einem weiteren anti-PD-1 Antikörper (Nivolumab), dessen Wirkung praktisch äquivalent zu Pembrolizumab ist, eine weitere Phase-III-Studie zum adjuvanten Einsatz bei Melanom im Stadium IIB/IIC zum Abschluß gebracht werden. In der Keynote-76k Studie wurden Die Hazard-Ratio für das Rezidiv betrug 0,42 (95%-VB, 0,30-0,59) zugunsten von Nivolumab, jene für Fernmetastasen 0.47 (95% VB, 0,30-0,72). (SMR Konferenz, Edinburgh, Oktober 2022)</p>	
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit Melanom im resezierten Stadium IIB und IIC folgende Punkte adressieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bringt einen klinisch relevanten Prognosevorteil für Melanompatienten im Stadium IIB und IIC. 2. Für Patienten im resezierten Stadium IIB und IIC steht derzeit keine effektive adjuvante medikamentöse Therapie zur Verfügung. Praktischer Standard ist die beobachtende Nachsorge. Die Heranziehung von Interferon als Therapiestandard ist unzutreffend. 3. 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. 4. Nach den vorliegenden Daten erhöht Pembrolizumab mit hoher Wahrscheinlichkeit die Heilungsrate von Patienten im operierten Stadium IIB/C des Melanoms 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
S.I.8	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p><i>Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen:</i></p> <p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.</i></p> <p><i>Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren:</i></p> <p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.</i></p> <p>Vorschlag zur ZVT:</p> <p>"Beobachtendes Abwarten"</p>	<p><u><i>Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</i></u></p> <p>Basierend auf internationalen Leitlinien stellt die ausschließliche Nachbeobachtung einen Standard in der adjuvanten Krankheitssituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC dar. Eine adjuvante Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder MEK- bzw. BRAF-Inhibitoren wird für das Melanom im Stadium II explizit nicht empfohlen.</p> <p>Weiter soll gemäß deutscher S3-Leitlinie im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko ausschließlich nachbeobachtet werden können.</p> <p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa</p>

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>laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Laut klinischen Experten war dabei auch zu berücksichtigen, dass Interferon alfa in Deutschland in den letzten Jahren bereits nur teilweise verfügbar war. Der Wirkstoff Interferon alfa war in den letzten Jahren nur noch in Form einzelner Arzneimittelpräparate und überwiegend nur als Re-/Parallelimport verfügbar. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe nunmehr außer Vertrieb gemeldet wurden.</p> <p>Vor diesen Hintergründen kommt Interferon alfa nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium II B/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Laut den Stellungnahmen klinischer Experten zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.</p>

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)
S.I.10	<p>sowie in der Nutzenbewertung:</p> <p><i>Ergebnisse zum Zusatznutzen:</i></p> <p><i>Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p>Vorschlag zum Zusatznutzen: Beträchtlicher Zusatznutzen</p> <p>Da ein gleichartiges Ergebnis mit dem praktisch äquivalenten Wirkstoff Nivolumab erzielt werden konnte, ist darüber hinaus aus</p>	<p>Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion hervor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird alleinig das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>a) <u>Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation deutliche positive, im Ausmaß jedoch nicht sicher quantifizierbare Effekte in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen</p>

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)
	Sicht der ADO hier auch mindestens von einem deutlichen Hinweis oder einem belegten Zusatznutzen auszugehen.	<p>Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage. Insgesamt wird für Pembrolizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 716. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie Rezidive liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund des sinkenden Rücklaufs von Fragebögen im Studienverlauf als hoch eingestuft.</p> <p>Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo von Limitationen in der Verblindung und daher von einem tendenziell erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht</p>

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)
		als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

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

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) (Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-08-01-D-846
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) im Anwendungsgebiet (AWG) des Melanoms, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie, Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von Nivolumab (Opdivo®), das ebenfalls zur Behandlung des Melanoms, adjuvante Behandlung, zugelassen ist [1], ist BMS direkt von der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Anmerkung</p> <p>Im Modul 3A Pembrolizumab als „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen“ des pharmazeutischen Herstellers MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) wird beschrieben, dass in der finalen Niederschrift vom 21.10.2021 zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-162) am 12.08.2021 für das Anwendungsgebiet „Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“ folgende ZVT bestimmt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“ [2].	<p><u>Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</u></p> <p>Basierend auf internationalen Leitlinien stellt die ausschließliche Nachbeobachtung einen Standard in der adjuvanten Krankheitssituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC dar. Eine adjuvante Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder MEK- bzw. BRAF-Inhibitoren wird für das Melanom im Stadium II explizit nicht empfohlen.</p> <p>Weiter soll gemäß deutscher S3-Leitlinie im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko ausschließlich nachbeobachtet werden können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD weicht „für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren“ von der vom G-BA festgelegten ZVT dahingehend ab, indem MSD „ausschließlich beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie“ nennt [3]. Für die Abweichung führt MSD folgende Begründung an: „Zum Zeitpunkt der Beratung waren die Wirkstoffe Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b zugelassen, der Wirkstoff Interferon alfa-2a ist jedoch bereits seit 15.10.2020 außer Vertrieb. Am 15.10.2021 wurde der Wirkstoff Interferon alfa-2b ebenfalls vom Markt genommen (4, 5). Somit steht Interferon alfa nicht mehr in der Versorgung zur Verfügung und „Beobachtendes Abwarten“ bleibt die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).“ [2].</p> <p>Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird für die Bewertung von Pembrolizumab die vom G-BA festgelegte ZVT herangezogen. Allerdings wird in diesem Zusammenhang auf folgenden Sachverhalt verwiesen: „Laut G-BA steht der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zur Verfügung, sodass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte. Sofern Interferon alfa zur Verfügung steht, ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.“ [3]. Für das IQWiG lässt sich die Verfügbarkeit von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Interferon alfa im Rahmen der Dossierbewertung für den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend klären [3].</p>	<p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Laut klinischen Experten war dabei auch zu berücksichtigen, dass Interferon alfa in Deutschland in den letzten Jahren bereits nur teilweise verfügbar war. Der Wirkstoff Interferon alfa war in den letzten Jahren nur noch in Form einzelner Arzneimittelpräparate und überwiegend nur als Re-/Parallelimport verfügbar. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Taxe nunmehr außer Vertrieb gemeldet wurden.</p> <p>Vor diesen Hintergründen kommt Interferon alfa nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium II B/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Laut den Stellungnahmen klinischer Experten zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gibt es in diesem Krankheitsstadium keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von BMS</p> <p>BMS teilt die Position des G-BA zur ZVT bezüglich der Festlegung von „Beobachtendem Abwarten“ in dem Anwendungsgebiet zur „adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“, nicht jedoch die Position, Interferon alfa für die ZVT zu berücksichtigen.</p> <p>Die Position von BMS, Interferon alfa nicht für die ZVT zu berücksichtigen, basiert auf folgenden Sachverhalten:</p> <p>1.) Aktuelle Leitlinien geben keine generelle Empfehlung für Interferon alfa zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB und IIC nach vollständiger Resektion.</p> <p>2.) Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b wurden in 2020 und 2021 vom Markt genommen.</p> <p>3.) Das Design von pivotalen Studien für PD-1-Inhibitoren im betrachteten Anwendungsgebiet bzgl. des Nicht-Einsetzens einer aktiven Therapie im Kontrollarm wurde sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von den Ethik-Kommissionen akzeptiert. Die Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo, zusätzlich zu einer entsprechenden Nachsorgestrategie, was dem „Beobachtendem Abwarten“ entspricht.</p>	<p>dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.</p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion hervor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird alleinig das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 1.)</p> <p>Zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie „Interferon alfa“ im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Recherche nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt.</p> <p>Insgesamt konnten drei relevante europäische Leitlinien von drei Organisationen identifiziert werden: Vom Leitlinienprogramm Onkologie [4], der European Society for Medical Oncology (ESMO) [5] und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [6]. Diese Leitlinien stellen nicht gesondert auf die Behandlung von Jugendlichen ab, ausgenommen hiervon ist die Leitlinie des NICE, welche die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen umfasst.</p> <p>Die betreffende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) befindet sich derzeit in Überarbeitung [7].</p> <p>Leitlinienempfehlungen zu Interferon alfa für die Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB und IIC nach vollständiger Resektion</p> <p>In den Leitlinien der ESMO [5] und des NICE [6] findet sich keine generelle Empfehlung für die Behandlung mit Interferon alfa zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB und IIC nach vollständiger Resektion.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der ESMO-LL ist die Therapieempfehlung nach negativer Sentinel-Node-Biopsie das „Standard follow-up“. Für Interferon alfa wird in der Leitlinie ausgeführt, dass dieses in Anbetracht der jüngsten Entwicklungen in der adjuvanten Therapie nicht mehr routinemäßig in der adjuvanten Situation vorgeschlagen werde. Seine Anwendung könnte auf bestimmte Situationen beschränkt sein, wie z. B. Patienten mit einem ulzerierten Primärstadium IIC bzw. Patienten, für welche die neuen zugelassenen Medikamente nicht verfügbar sind [5]. Auch in der NICE wird keine Interferon Gabe für das vorliegende Anwendungsgebiet empfohlen [6].</p> <p>Im Leitlinienprogramm Onkologie [4] wird zwar ausgeführt, dass Patienten im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden soll. „Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden“ [4]. Dabei kann Interferon alfa zum Einsatz kommen oder Patienten ausschließlich nachbeobachtet werden.</p> <p>Allerdings wurde diese evidenzbasierte Empfehlung zuletzt im Jahr 2019 geprüft. Zu diesem Zeitpunkt waren sowohl Interferon alfa 2a, als auch Interferon alfa 2b noch nicht außer Vertrieb und moderne Therapeutika wie die PD1-Inhibitoren waren noch nicht für das betrachtete Anwendungsgebiet zugelassen.</p> <p>Interferon alfa spielte bereits vor der Marktrücknahme im Versorgungsalltag nur noch eine untergeordnete Rolle. Der Grund</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierfür ist das hohe Toxizitätspotential von Interferon alfa und die dosisabhängigen Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten sehr einschränken [4]. Somit bestanden für Patienten im Tumorstadium IIB und IIC im Versorgungsalltag keine aktiven adjuvanten Therapieoptionen, die als Standard of care gelten würden.</p> <p>Insgesamt spiegelt sich die Abnahme der Bedeutung von Interferon alfa im Verbrauchsrückgang wider. Betrachtet hierfür wird der Zeitraum zwischen 2009 und 2019, wobei der höchste jährliche Verbrauch im Jahr 2009 (3,5 Mio. DDD im Jahr) verzeichnet wurde. Seit 2009 war ein Verbrauchsrückgang zu beobachten, so lag der Verbrauch im Jahr 2019 nur noch bei 0,4 Mio. DDD, wobei bei diesen Verordnungszahlen nicht nach einzelnen Indikationen unterteilt wurde [8].</p> <p>Keine Empfehlung von Interferon alfa für die adjuvante Therapie in den Melanom-Stadien IIB und IIC in der Mehrheit der Leitlinien spiegelt die insgesamt schwache Evidenzlage der Interferon-Therapie in diesem Anwendungsgebiet wider. Zum Beispiel lässt sich aus dem Leitlinienprogramm Onkologie folgendes ableiten: in den vorliegenden Interferon-Studien wurden Patienten im Stadium II und Stadium III gemeinsam untersucht, für das Stadium II bzw. für die Stadien IIB und IIC liegen somit keine separaten Daten vor; die Dosierungen, die Dauer der Therapien und die Applikationsarten waren unterschiedlich, es gab keine Placebo-kontrollierten Studien, die beobachteten Effekte waren insgesamt gering. „In nahezu allen Studien wurde nach Subgruppen gesucht, um Patienten identifizieren zu können, die von einer</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interferontherapie profitieren. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Daten reichen nicht zu einer klaren Empfehlung aus“ [4].</p> <p>Interferon alfa stellt für Kinder und Jugendliche ebenso keinen Standard of care im betrachteten Anwendungsgebiet dar [6]. Dies geht auch aus den Empfehlungen der European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) hervor [9]. Im Therapiealgorithmus zu den möglichen Behandlungsempfehlungen für die Tumorstadien IIB und IIC wird Interferon alfa nicht genannt, es wird nur „wait&see follow up“ empfohlen und als alternative Option die Teilnahme an klinischen Studien aufgeführt [9]. Die Leitlinie der ESMO [5] stellt, wie bereits beschrieben, nicht gesondert auf die Behandlung von Jugendlichen ab.</p> <p>Aus den oben aufgeführten Gründen erfüllt Interferon alfa die Anforderung der Verfahrensordnung des G-BA „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“ nicht [10]. Die oben beschriebenen Ergebnisse der aktuellen Recherchen nach relevanten Leitlinien decken sich mit der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ des G-BA für die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vom 2021, hier wurde als einzige Referenz, welche die Interferon-Gabe im vorliegenden Anwendungsgebiet empfiehlt, das Leitlinienprogramm Onkologie angeführt [11].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Ähnlichkeit bezüglich der Entwicklung des Bedeutungsverlustes von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms zeigte sich bereits in den vergangenen Jahren für das Stadium III. In dem Leitlinienprogramm Onkologie wurde noch in der Version 3.1 (2018) aufgeführt, dass Patienten im AJCC-2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C eine adjuvante Interferon-Therapie angeboten werden soll [4].</p> <p>Trotz dieser Empfehlung im Leitlinienprogramm Onkologie bestimmte der G-BA im Jahr 2017 nur das „Beobachtende Abwarten“ als ZVT im damals geplanten Anwendungsgebiet „adjuvante Therapie bei erwachsenen Patienten mit malignem Melanom im Stadium III oder IV, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind“. Interferon alfa wurde vom G-BA nicht berücksichtigt [10]. Diese Entscheidung hat der G-BA damit begründet, dass sich insgesamt aus der zugrundeliegenden Evidenz keine Standardtherapie für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet ableiten lässt. Im Detail beschrieb der G-BA, dass die adjuvanten Behandlungsoptionen bei Melanompatienten im fortgeschrittenen Stadium begrenzt sind und führte bzgl. Interferon alfa folgendes aus:</p> <p>„Für Interferon alpha liegen Studienergebnisse zur adjuvanten Behandlung des Hochrisiko-Melanoms (Stadium III) vor. In Metaanalysen konnte für Melanom-Patienten im geplanten Anwendungsgebiet kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie insbesondere auf das Toxizitätspotential des Wirkstoffs hin. Dabei können Nebenwirkungen auftreten, die unter Umständen die Lebensqualität erheblich</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beeinträchtigen. Laut Leitlinien soll dem Patienten eine Behandlung mit Interferon angeboten werden, während der Beratung sind die möglichen Vor- und Nachteile zu erläutern. Jedoch entbehrt diese Aussage aufgrund der schwachen Datenlage einer klaren Therapieempfehlung.“ [10].</p> <p>Bereits im Jahr 2019 wurde die Empfehlung zur Interferon Therapie für Patienten im Stadium III dann ebenso im Leitlinienprogramm Onkologie angepasst. So wurde die Empfehlung dahingehend verändert, dass eine adjuvante Interferontherapie nur Patienten im Tumorstadium IIB/C angeboten werden soll, für das Stadium III wurde die bisherige Empfehlung für Interferon alfa rausgenommen [4].</p> <p>Zu 2.)</p> <p>Mittlerweile sind, wie bereits dargestellt, die Arzneimittel mit den Wirkstoffen Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b außer Vertrieb (Interferon alfa-2a seit 15.10.2020; Interferon alfa-2b seit 15.10.2021).</p> <p>Der Hersteller des Arzneimittels Interferon alfa-2a, die Roche Pharma AG (Roche), kündigte bereits im Dezember 2019 in einer Pressemitteilung an, dass Roferon-A weltweit vom Markt genommen wird und Roche auf die Zulassung freiwillig verzichten werde [12, 13].</p> <p>Hierzu wurde von Roche ausgeführt, dass das Arzneimittel „in den vergangenen 30 Jahren einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung des Behandlungsstandards bei Virusinfektionen und verschiedenen Krebsarten geleistet“ hat, aber „erwartungsgemäß wirksamere</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamente verfügbar“ sind, welche „neue Therapiestandards setzten“ [12].</p> <p>Roche ging zu diesem Zeitpunkt davon aus, „dass alle Roferon-A-Handelsformen im Laufe des ersten Halbjahres 2020 in Deutschland ausverkauft sein werden“ [13]. Seit der Marktrücknahme des Arzneimittels Interferon alfa-2b Intron A® durch MSD sind über 12 Monate vergangen. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass mögliche Restbestände von beiden Arzneimitteln mittlerweile aufgebraucht sind.</p> <p>zu 3.)</p> <p>Aufgrund der geringen Rolle von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms in den Stadien IIB und IIC wie oben beschrieben, wurden die pivotalen Studien der PD-1-Inhibitoren Nivolumab (CA209-76K) [14] und Pembrolizumab (KEYNOTE 716) [3] mit der Placebo-Gabe im Kontrollarm geplant. Die Placebo-Gabe bildet dabei das „Beobachtende Abwarten“ ab. Das Placebo-kontrollierte Design der beiden Studien wurde sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von den maßgeblichen Ethik-Kommissionen akzeptiert. Somit wurde das „Beobachtende Abwarten“ zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als die einzige aktuelle vergleichende Strategie bei den betroffenen Patienten bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit:</p> <p>Auf Basis der aktuellen Leitlinienempfehlungen im vorliegendem Anwendungsgebiet, die die schwache Evidenzlage von Interferon alfa sowie sein hohes Toxizitätspotenzial abbilden und Interferon alfa somit nicht zur generellen zweckmäßigen Therapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zählen, der Festlegung der ZVT in der finalen Niederschrift zu Pembrolizumab [2] und dem Sachverhalt, dass die Arzneimittel Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b seit über einem Jahr außer Vertrieb sind, ergibt sich folgende ZVT für das Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren:</p> <p>„Beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Dies wird durch die Akzeptanz des Placebo-Vergleichs von den Zulassungsbehörden als auch durch die maßgeblichen Ethik-Kommissionen in den pivotalen Studien der PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab in dem betrachteten Anwendungsgebiet zusätzlich untermauert.</p> <p>Aus Sicht von BMS ist dies bei der Bestimmung der ZVT im Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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>Therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren</p> <p>Zu diesem Verfahren möchte BMS darauf hinweisen, dass der therapeutische Bedarf in der Indikation Melanom, adjuvante Behandlung, gerade auch bei Kindern und Jugendlichen nach wie vor hoch ist. Für die Betroffenen, auch und gerade in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren, stellt die Diagnose des Melanoms einen gravierenden Einschnitt dar.</p> <p>Durch die Zulassung der bereits bei Erwachsenen bewährten Checkpoint-Inhibitoren ist gewährleistet, dass diese Arzneimittel auch außerhalb des off-label-use für diese Altersgruppe zur Verfügung stehen. Somit sind mit der Fachinformation, der Ärztebroschüre und sonstigen umfangreichen Informationen zum Umgang mit dem Arzneimittel für Behandler und Behandelte bzw. deren Eltern verfügbar. Per se ergibt sich daraus und aus der Nutzen/Risiko Bewertung und Abwägung im Zulassungsverfahren aus Sicht von BMS eine Verbesserung des therapielevanten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</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)
	Nutzens, auch ohne einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der ZVT. Es ist wünschenswert, dass auch diese Aspekte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/opdivo>, aufgerufen am 18.11.2022.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Pembrolicumab (KEYTRUDA®) Modul 3 A. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Stand: 18.07.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5957/2022_07_18_Modul3A_Pembrolicumab.pdf, aufgerufen am 15.11.2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1448, Pembrolicumab (Melanom, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Stand: 28.10.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5965/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolicumab-D-846.pdf, aufgerufen am 15.11.2022.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3., 2020, AWMF-Registernummer: 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>, aufgerufen am 15.11.2022.
5. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(12):1884–901. doi: 10.1093/annonc/mdz411.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management, NICE guideline, Published: 29 July 2015, Last updated 27 July 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853>, aufgerufen am 15.11.2022.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Melanom. Stand Januar 2019; 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom>, aufgerufen am 15.11.2022.
8. IGES Institut. Arzneimittel-Atlas, Verbrauch von Mitteln zur Anregung des Immunsystems L03 Immunstimulanzien; 2020. Verfügbar unter: <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/l03-immunstimulanzien/verbrauch/>, aufgerufen am 16.11.2022.
9. Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatric blood & cancer* 2021; 68 Suppl 4:e28992. doi: 10.1002/pbc.28992.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-199. Ipilimumab zur Behandlung des mit malignen Melanoms. Vom 23.03.2017; 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der

- zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-131-z Pembrolizumab. Vom Juli 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5968/2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-846.pdf, aufgerufen am 15.11.2022.
12. Pharmazeutische Zeitung. Roferon-A. Ein Medikament hat ausgedient; 2019. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ein-medikament-hat-ausgedient/>, aufgerufen am 15.11.2022.
 13. Deutsches Ärzteblatt. Marktrückzug aller Handelsformen von Roferon®-A. Pressemitteilung der Roche Pharma AG vom 5. Dezember 2019; 2020. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=211787>, aufgerufen am 17.11.2022.
 14. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Presents Data from CheckMate -76K Showing Opdivo (nivolumab) Reduced the Risk of Recurrence or Death by 58% Versus Placebo in Patients with Completely Resected Stage IIB or IIC Melanoma. Pressemitteilung von Bristol Myers Squibb vom 19. Oktober 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://news.bms.com/news/details/2022/Bristol-Myers-Squibb-Presents-Data-from-CheckMate--76K-Showing-Opdivo-nivolumab-Reduced-the-Risk-of-Recurrence-or-Death-by-58-Versus-Placebo-in-Patients-with-Completely-Resected-Stage-IIB-or-IIC-Melanoma/default.aspx>, aufgerufen am 18.11.2022.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten sowie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Hieraus bildet das IQWiG die Patient:innengruppe 1, Erwachsene in den Tumorstadien IIB oder IIC, die Patient:innengruppe 2, Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren in den Tumorstadien IIB oder IIC sowie die Patient:innengruppe 3, Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren im Tumorstadium III. Für alle drei Gruppen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Der Hersteller beansprucht im Dossier unter anderem aufgrund von Vorteilen im rezidivfreien Überleben und im fernmetastasenfreien Überleben einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nichtberücksichtigung der Studie KEYNOTE 716 ist formalistisch und unverhältnismäßig</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 lediglich ergänzend dar. Dies wird damit begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA formal nicht adäquat umgesetzt worden sei, da in der Studie die Option einer Therapie mit Interferon alfa nicht gegeben war. Dabei wird seitens des IQWiG gänzlich außer Acht gelassen, dass (nach Angaben des Herstellers) Interferon alfa nicht mehr in der Versorgung zur Verfügung steht und beobachtendes Abwarten die einzige Option darstellt. Der Ausschluss der Studie KEYNOTE 716 ist daher nach Auffassung des vfa formalistisch und unverhältnismäßig. Der G-BA sollte die Studie unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation bewerten.</p>	<p>d) <u>Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.</p> <p>e) <u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten.</p> <p>f) <u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von den klinischen Experten dargelegt, dass es im Tumorstadium IIB/C keinen eigenen Behandlungsstandard für Kinder und Jugendliche gibt und sich die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie dieser Patientinnen und Patienten an derjenigen der Erwachsenen orientiert.</p> <p>Weiter ging aus den Stellungnahmen der klinischen Experten hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt, den derzeitigen Behandlungsstandard stellt demnach sowohl bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch bei Erwachsenen das beobachtende Abwarten dar. Zudem sind zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nunmehr sämtliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa in der Lauer-Liste außer Vertriebsstatus gemeldet worden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten, nach denen es sich hier vorliegend um ein vergleichbares Krankheitsbild bzw. einen vergleichbaren Krankheitsverlauf handelt, werden Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) zu einer Patientenpopulation zusammengefasst. Für die zusammengefasste Patientenpopulation wird alleinig „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie KEYNOTE 716 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 Gegenstand der Stellungnahmen,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2022

von 14:00 Uhr bis 14:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Pfitzer

Frau Meindl

Frau Ullraum

Frau Rettelbach

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Frau Dr. Petz

Frau Ehrhart

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Jetzt haben wir eine Anhörung zu Pembrolizumab, Dossier 846, neues Anwendungsgebiet Melanom adjuvant, Tumorstadien IIB, IIC oder III bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von Bristol-Myers Squibb GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ADO in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und als Verband vom vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Ich sehe, es hat teilweise Veränderungen beim pharmazeutischen Unternehmer gegeben. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme begrüße ich Frau Dr. Pfitzer, Frau Meindl, Frau Ullraum und Frau Rettelbach, für die ADO Herrn Professor Dr. Gutzmer und Herrn Professor Dr. Weichenthal, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Petz – Frau Petz, Sie müssten noch die Offenlegungserklärung nachschießen, die war noch nicht da, bitte per Mail schicken – und Frau Ehrhart und für den vfa Herrn Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pU das Wort für eine kurze Einführung. Danach stellen wir die Fragen, die wir haben. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen auch hier zunächst meine Kolleginnen vorstellen: Frau Ullraum, HTA, hat das Dossier erstellt, Frau Pfitzer ist die zuständige Managerin Market Access und Frau Meindl unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für das Melanom zuständig ist. Mein Name ist, Sie haben es gesagt, ich war vorhin schon dabei, Anja Rettelbach. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms sowie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion jeweils bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen angezeigt. Bei einem Melanom im Stadium IIB/C ist das Rezidivrisiko innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auch nach einer erfolgreichen Resektion hoch. Bei einem nicht unerheblichen Teil dieser Patientinnen und Patienten handelt es sich beim ersten Rezidiv sogar schon um eine Fernmetastase. Eine Heilung ist durch eine spätere Therapie nicht mehr möglich.

Das primäre Therapieziel in der Adjuvanz ist demnach die Verhinderung eines Rezidivs, das mit dem patientenrelevanten Endpunkt rezidivfreies Überleben erfasst wird. Genau hier, in diesem rezidivfreien Überleben, zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in der zulassungsbegründenden und für diese Nutzenbewertung relevanten Studie KEYNOTE 716, die zudem mit einer Beobachtungsdauer von über zwei Jahren den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs abdeckt. Die Ergebnisse der Studie sind ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die bisher einzige adjuvante Behandlungsoption im Stadium IIB/C Interferon alfa nicht mehr zur Verfügung steht. Der Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten in der Studie KEYNOTE 716 stellt somit eine adäquate Umsetzung der zVT dar.

Aus Sicht von MSD erlauben die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 in der Gesamtschau daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie eben vorgetragen haben, Verfügbarkeit oder Nichtverfügbarkeit von Interferon alfa, und richtet sich an Herrn Professor Gutzmer und Herrn Professor Weichenthal. Sie kritisieren in Ihrer Stellungnahme die Berücksichtigung von Interferon alfa im Rahmen der zVT beim Stadium IIB/C. Sie verweisen zum einen auf die sehr begrenzte Wirksamkeit und zum anderen auf die nicht mehr gegebene Markverfügbarkeit. Demgegenüber schlagen Sie das beobachtende Abwarten als zVT vor. Können Sie vor diesem Hintergrund bitte etwas näher zum aktuellen Therapiestandard in dieser Indikation ausführen?

Zweiter Teil der Frage: Wie beurteilen Sie die Vergleichbarkeit von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Stadium IIB/C in der adjuvanten Behandlungssituation im Hinblick auf das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab? Hier geht es schlicht und ergreifend um die Frage: Inwieweit könnte man da Evidenz transferieren, yes or no? Können Sie uns zu diesen beiden Dingen etwas sagen? – Herr Professor Gutzmer, Sie haben sich als erster bewegt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Das kann ich gern machen. – Punkt 1 zur zVT: Es ist in der Tat so, dass wir viele Jahre nur das Interferon alfa, und zwar hier in der niedrigen Dosierung dreimal drei Millionen Einheiten pro Woche, hatten, mit moderatem, zwar in Metaanalysen nachweisbarem, aber moderatem Effekt von wenigen Prozent. Nun ist es mittlerweile so, dass beide Substanzen, Intron A und Roferon alfa vom Markt genommen wurden, nicht mehr produziert werden, nicht mehr auf dem Markt sind. Insofern ist das keine Therapieoption mehr, weder in der Adjuvanz beim Melanom noch sonst überhaupt. Wenn es das nicht mehr gibt, und so ist es, ist die zVT tatsächlich Beobachtung und Placebo.

Zur zweiten Frage in Bezug auf die Vergleichbarkeit von Stadium II zu den höheren Stadien, in denen wir das Pembrolizumab schon lange einsetzen: Da ist es in der Tat so, dass das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem Stadium II zu III und IV etwa vergleichbar ist. Zu Kindern und Jugendlichen lässt sich wenig sagen, weil nur wenige behandelt wurden. Es betrifft nur sehr wenige. Aber bei den Erwachsenen kann man guten Gewissens sagen, dass die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen genauso sind wie in den höheren Stadien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Weichenthal, Ergänzungen, Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich kann mich dem, was Herr Gutzmer gesagt hat, nur anschließen. Ich will noch eines dazu sagen: Die Marktrücknahme von Interferon ist nicht aus dem Nichts gekommen. Dazu muss man vielleicht auch sagen, das hat entscheidenden Grund daran, dass wir Interferon in den letzten Jahren, als es noch in Teilen verfügbar war, kaum noch eingesetzt haben. Das kommt aus einer ganz anderen Zeit. Mit dieser sehr geringen Wirksamkeit standen wir trotzdem vor zehn Jahren immer noch vor der Situation, dass, wenn ein Rezidiv auftrat, wenn Fernmetastasen auftraten, kaum wirksame Behandlungsoptionen für diese Patienten zur Verfügung standen. Das hat sich Mitte des letzten Jahrzehnts entscheidend geändert. In Anbetracht dieser Tatsache war das ohnehin ein Auslaufmodell und keine wirklich taugliche Vergleichstherapie mehr. Allenfalls haben wir bei Patienten mit hohem Risiko versucht, eine Bewilligung für die modernen adjuvanten Therapien zu bekommen. Insofern ist nicht nur die Marktrücknahme der einzige Grund, weshalb das kein Vergleichsstandard mehr ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Ich schaue in die Runde. Bänke, Patientenvertretung, Fragen bitte. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zum Behandlungsstandard. Die EMA hat diesen Evidenztransfer von Jugendlichen auf Erwachsene vorgenommen. Ich möchte die Kliniker fragen, wie sich das Vorgehen bei Jugendlichen unterscheidet. Herr Gutzmer, Sie sagten gerade, es sind sehr wenige Jugendliche betroffen. Könnten sie vielleicht dennoch

abschichten, wie sich die Therapie, aber auch, ob sich die Erkrankung bei Jugendlichen und Erwachsenen grundsätzlich unterscheidet? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss sagen, Sie haben völlig recht. Bei Jugendlichen muss man die Diagnose sehr sorgfältig stellen, weil es da in der Tat histologisch häufig nicht ganz einfach ist, die Malignitätskriterien, die wir bei Erwachsenen haben, anzuwenden und wir häufig melanozytäre Läsionen haben, die zwar histologisch bösartig aussehen, biologisch aber nicht metastasieren. Insofern ist das immer wieder eine große Herausforderung. Wenn sich aber nach Konsultation verschiedener Referenzpathologien die Diagnose einer bösartigen Melanomerkrankung verdichtet, ist das Vorgehen bei diesen wenigen Jugendlichen und zum Teil auch Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Die wesentliche Ausnahme ist, dass sie dann nicht in der Erwachsenen-Onkologie, zum Beispiel in einem Haut-Tumor-Zentrum, behandelt werden, sondern in der pädiatrischen Onkologie. Aber wir diskutieren diese Patienten sehr intensiv. Letztendlich werden sie in der pädiatrischen Onkologie gewichtsadaptiert mit PD-L1-Inhibitoren behandelt. Das musste man bislang beantragen, hat aber in der Regel geklappt. Dann haben sie die gleichen Therapien bekommen wie die Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gutzmer. – Herr Professor Weichenthal, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ergänzend zu dieser Frage der Wirksamkeit beim Melanom, wo es, wenn die Diagnosen, das heißt der Remissionsstatus, vergleichbar sind, eigentlich keinen Hinweis gibt, dass das anders ist. Für die Frage der Verträglichkeit ist es so, dass wir auch andere Indikationen mit Checkpoint-Inhibitoren, also mit PD-L1-Antikörpern haben, die bei Kindern und Jugendlichen herangezogen werden. Insofern gibt es da etwas mehr Daten. Gelegentlich gibt es Anklänge, dass vielleicht das Nebenwirkungsspektrum quantitativ ein wenig verschoben ist. Wir kennen das auch bei den älteren Altersgruppen, dass je nach Lebensalter das Immunsystem quantitativ ein wenig anders reagiert. Im Wesentlichen, wenn man sich diese Daten zur Verträglichkeit aus anderen Indikationen anschaut, kann man sagen, ist es gerechtfertigt, hier diesen Übertrag zu machen, zumindest bei dieser Altersgruppe im Jugendalter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Wir haben eine konkrete Frage zu der Studie KEYNOTE 716 bzw. zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in dieser Studie. Uns war das aus den vorliegenden Informationen nicht klar. Aus den Studienunterlagen geht eigentlich hervor, dass die patientenberichteten Endpunkte drei Jahre ab Behandlungsbeginn erhoben werden sollen, unabhängig davon, ob ein Rezidiv auftritt, Progress, vom Behandlungsstatus. Es sollen drei Jahre erhoben werden. Wir haben aber in den Angaben zu den Rücklaufquoten teilweise Informationen gefunden, die sich damit nicht wirklich decken. Beispielsweise steht bei den Angaben zu Woche 60, dass Fragebögen nicht erhoben wurden, weil die Patienten ihre Studienbehandlung abgeschlossen haben. Vor diesem Hintergrund würden wir gern den pU fragen, wie das mit den patientenberichteten Endpunkten gemacht wurde. Wurden die drei Jahre erhoben, oder gab es Gründe, die Beobachtung abzubrechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Frau Ullraum, bitte.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Frau Nink, Sie haben völlig recht. Man muss sagen, es ist in den Rücklaufquoten fehlerhaft dargestellt worden. Es handelt sich hier um einen Programmierungsfehler. Diese missing-by-design-Gründe, die Sie in den Rücklaufquoten sehen, sind leider falsch programmiert worden. Sie haben das völlig richtig bemerkt. Es ist so,

dass die Patienten, die die Studie abgebrochen, aber die Studienbehandlung über ein Jahr bekommen haben, trotzdem noch befragt worden sind. Diese Fragebögen sind so, wie im Protokoll vorgesehen, erhoben worden. Wenn man sich die Rücklaufquoten anschaut – ich glaube, das ist für diese Frage wichtig –, ist es so, dass die Rücklaufquoten selbst prozentual korrekt sind. Die Gründe, die angegeben sind, sind ein Programmierungsfehler gewesen. Die prozentualen Rücklaufquoten sind korrekt, und dementsprechend hat es keinen Einfluss auf die Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Nachfrage?

Frau Nink: Damit ich das richtig verstehe, weil Sie in Ihrer Stellungnahme dazu nichts ausgeführt haben: Wir haben das in der Bewertung thematisiert. Das heißt: Die Rücklaufquoten sind richtig, aber die Gründe, die angegeben sind, sind falsch?

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Genau. Es war etwas kompliziert, herauszufinden, wo dieser Programmierungsfehler lag. Es gibt Studien, die nicht vorsehen, dass bei Patienten nach einem Progress, nach der Behandlungsänderung usw., noch PROs erhoben werden. Das war aber in der KEYNOTE 716 nicht der Fall. Die wurden noch weiterhin erhoben. Es ist aber fälschlicherweise ein falsches Makro verwendet worden. Es hat leider zu lange gedauert, das abschließend zu klären, sodass wir das noch nicht in die Stellungnahme eingebaut haben, weil wir ganz sicher sein wollten, dass wir Ihnen die richtige Antwort liefern.

Wir konnten das mittlerweile klären. Vielleicht ein konkretes Beispiel: Wenn ein Patient zum Beispiel die Therapie vollständig abgeschlossen hat, wäre als missing-by-design-Grund „vollständig abgeschlossen“ angekreuzt worden, aber er würde weiterhin beobachtet werden. Man würde diese Fragebögen auch weiter erheben. Würde man die Tabellen korrigieren, wäre der eigentliche Grund, dass der Zeitpunkt noch nicht so weit ist, dass noch kein Follow-up-visit vereinbart wurde. Das wäre ein passender missing-by-design-Grund. Aber wie gesagt, die Rücklaufquoten sind korrekt. Es ist falsch klassifiziert worden, sage ich einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ullraum. – Ist das zufriedenstellend, Frau Nink? Ich habe es nicht so richtig verstanden.

Frau Nink: So ganz habe ich es nicht verstanden. Mir ist unklar, ob bei den Patienten, die ihre Behandlung abgeschlossen haben, weiter erhoben worden oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ullraum.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Ja, es ist weiterhin erhoben worden.

Frau Nink: Okay. Das heißt, die, die bei missing-by-design ausgewiesen sind, fehlen eigentlich. Sie sind gar nicht missing-by-design, sondern fehlen aus anderen Gründen.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Genau. Diese Patienten würden zu einem späteren Datenschnitt noch einmal einen Fragebogen ausfüllen. Die Anzahl der Patienten, die beispielhaft zu Woche 48 einen Fragebogen ausgefüllt haben, ist im Dossier korrekt angegeben. Wenn Sie sich die Rücklaufquoten anschauen, ist die Anzahl der Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, korrekt. Es ist verwirrend, dass da Patienten als missing-by-design stehen, die die Behandlung abgeschlossen haben, weil per Protokoll vorgesehen war, dass sie weiter erhoben werden, was auch noch gemacht wird. Wenn die Patienten im Studienzentrum sind, werden diese Fragebögen weiterhin ausgefüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Ich habe es noch nicht ganz verstanden, muss ich gestehen. Ich habe es so weit verstanden, dass wir zumindest wissen, wie viele Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten einen Fragebogen ausgefüllt haben. Was wir nicht kennen, sind die Gründe, warum Fragebögen nicht ausgefüllt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir bei Frau Müller, die schreibt, der Grund für die missings ist nicht korrekt. Frau Müller, vielleicht können Sie das sagen, damit wir das in die mündliche Anhörung einführen?

Frau Dr. Müller: Ich habe das so verstanden, dass wahrscheinlich ein altes SAS-Programm verwendet wurde oder das für eine Studie programmiert war, in der die Erhebung kürzer geplant war. Ich habe es so verstanden, dass die Raten zu den Zeitpunkten korrekt sind und dass nur bei den Gründen ein Grund mit aufgeführt wurde, die haben aus anderen Gründen abgebrochen. Das hat Frau Nink eben ausgeführt. Die Gründe für die missings sind nicht verwertbar, wie sie im Dossier stehen. So habe ich das verstanden. Aber die Raten sind korrekt und im Prinzip auch die Vorgabe, die Nachbeobachtung über drei Jahre laufen zu lassen bei den PROs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ullraum, wenn Sie das vielleicht klarstellen könnten?

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Wenn ein Patient verstorben ist, die Studie verlassen hat, die Einverständniserklärung zurückgezogen hat, diese Patienten werden weiterhin keinen Fragebogen mehr ausfüllen. Diese Patienten fehlen in den Rücklaufquoten. Aber es gibt Patienten, wie Sie korrekt sagen, diese missings, von denen zu diesem Zeitpunkt vielleicht kein Fragebogen vorliegt, was aber designbedingt ist oder weil dieser Erhebungszeitpunkt vielleicht noch nicht erreicht wurde, weshalb die zu diesem Zeitpunkt die Fragebögen nicht ausfüllen konnten, die dann auch als fehlend zählen. Die sind falsch beschrieben worden. Wie Sie gesagt haben, die missings sind nicht korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich Ihnen, Frau Rettelbach, die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen, bevor wir in einer Viertelstunde in die nächste Anhörung gehen, die, glaube ich, kurz wird. Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Die Vermeidung der Rezidive ist entscheidend für das Überleben der Patienten. Hier zeigt sich in diesem essenziellen patientenrelevanten Endpunkt rezidivfreies Überleben wie auch bei den Rezidivraten ein klarer, hochsignifikanter Vorteil von Pembrolizumab. Bei den Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren gibt es in der Adjuvanz des Melanoms mit Pembrolizumab eine zugelassene wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption. Bei einem malignen Melanom handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen im Wesentlichen um dieselbe Erkrankung. Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist bei Kindern und Erwachsenen identisch.

Da die bisher einzige Therapieoption, wie wir in der Diskussion gehört haben, Interferon alfa nicht mehr zur Verfügung steht, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Studie KEYNOTE 716 korrekt umgesetzt, und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Deshalb sind aus unserer Sicht die Ergebnisse der KEYNOTE 716 sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sehr gute Nachricht. Aus unserer Sicht ist deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Wir werden das selbstverständlich diskutieren und zu wägen haben und das, was heute gesagt wurde, in unsere Diskussion einbeziehen. Wir haben keine komplette Identität bei den nächsten Anhörungen. Vor diesem Hintergrund muss ich leider unterbrechen, auch wenn es für die beiden Professoren etwas lästig ist, wieder hereinzukommen. Aber Sie dürfen jetzt in den 20 Minuten vielleicht einen Patienten behandeln oder so etwas. Um 14:45 Uhr machen wir mit der nächsten Anhörung weiter, bevor wir zu der großen Runde kommen. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14: 24 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-131-z Pembrolizumab

Stand: Juli 2022

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

Pembrolizumab [adjuvante 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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
– Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
– Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019
– Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
– Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019
– Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019

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 L01FF02 Keytruda	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> „KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
Interferon alfa-2b ¹ 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.
Interferon alfa-2a ¹ L03AB04 Roferon-A	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind.
Nivolumab L01XC17 OPDIVO	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Trametinib L01XE2 Mekinist	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ außer Vertrieb

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-131 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Referenzen.....	47
Anhang.....	49

Abkürzungsverzeichnis

AE	‘Adverse Events / Unerwünschtes Ereignis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best-Supportive-Care
CHEM	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CrI	Glaubwürdigkeitsintervall
DAB	Dabrafenib
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMFS	Metastasenfreies Überleben
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LN	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MM	Malignant Melanoma
NED	Kein nachweisbarer Tumor
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	Nivolumab

NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NR	Not reported
OBS	Observation
OS	Gesamtüberleben
PBO	Placebo
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PEM	Pembrolizumab
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RFS	Rezidivfreies Überleben
RT	Radiotherapie
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMR	Society for Melanoma Research
SR	Systematischer Review
TGA	Therapeutic Goods Administration
TRAM	Trametinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.06.2021 durchgeführt, die folgende am 08.02.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1963 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt neun Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Toor K et al., 2021 [9].

Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis

siehe auch: Sharma R et al., 2019 [8].

Zielsetzung

[...] to assess the efficacy and safety of nivolumab versus other treatment options in patients with resected melanoma by using both constant and time-varying treatment-effect assumptions.

Methodik

Population:

adults (aged 18 years and older) with non-metastatic stage III/IV melanoma

Intervention/Komparator:

pharmacological interventions for the adjuvant treatment

Endpunkte:

- recurrence-free survival (RFS)
- disease-free survival (DFS)
- distant metastasis-free survival (DMFS)
- all-cause grade 3/4 adverse events (AE)
- overall discontinuations
- discontinuations due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

A comprehensive systematic literature search of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted. The original searches were executed on October 12, 2017 with predefined search strategies and was updated on May 8, 2018. Additionally, manual searches of four conference proceedings were conducted: International Society for Quality of Life Research 2017, Society for Melanoma Research 2017, Society for Immunotherapy of Cancer 2017, and American Academy of Cancer Research 2015 to 2018.

Laut Appendix A wurde am 1. Mai 2019 eine weitere systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- An SLR conducted through May 2019 identified 11 new studies in addition to the 41 studies identified in an earlier SLR, generating an evidence base of 52 studies. These studies represent 26 RCTs.
- A feasibility assessment excluded seven trials [...].
- Overall, 19 trials were included in the NMA.

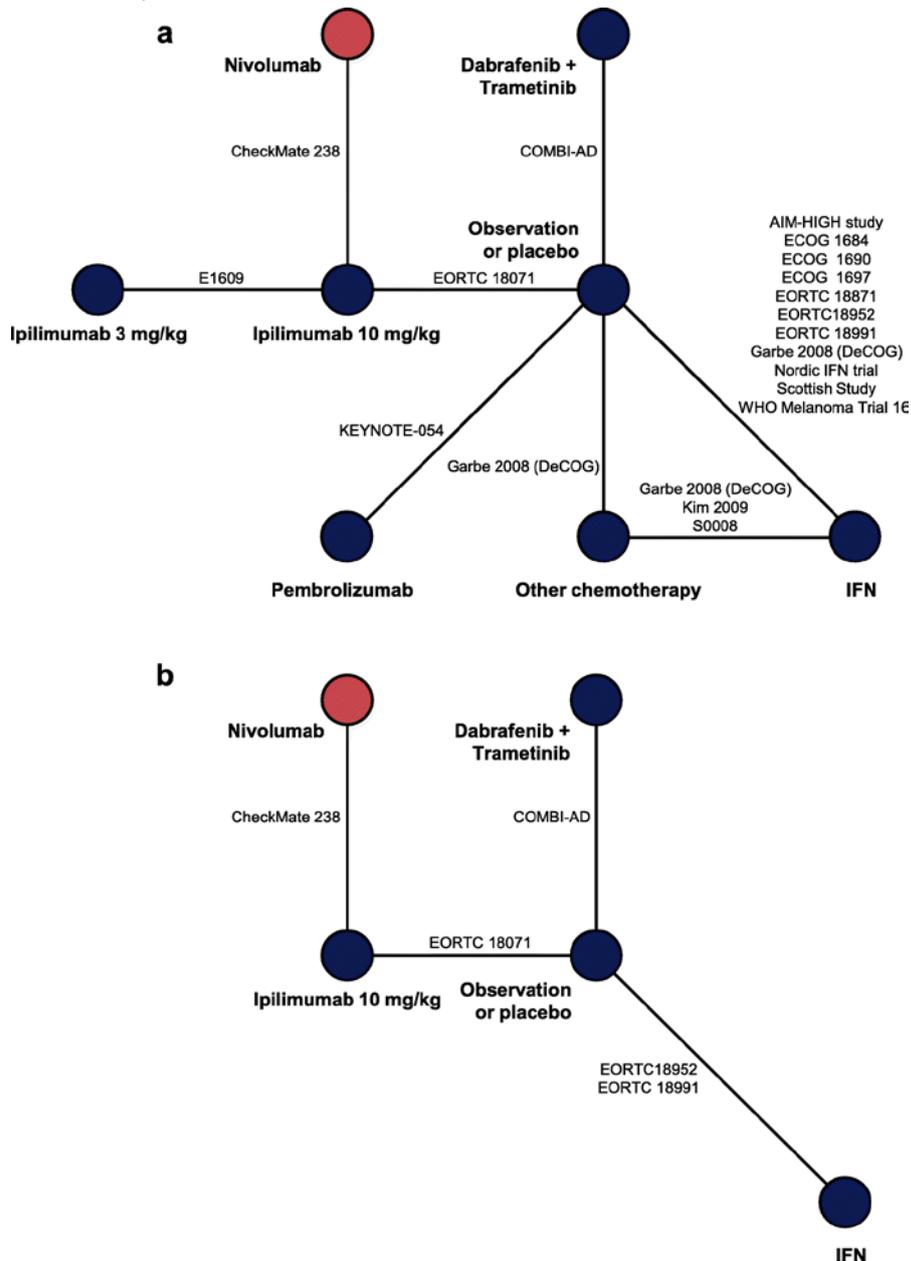


Abbildung 1: Network diagrams of randomized controlled trials for base-case efficacy outcomes in patients with stage II-IV melanoma for (a) RFS/DFS and (b) DMFS

Charakteristika der Population: ⇨ siehe Anhang Tabelle 1

Qualität der Studien: ⇨ siehe Anhang Tabelle 2

Studienergebnisse:

Efficacy

RFS/DFS

Based on HRs for RFS/DFS, the risk of recurrence was similar between nivolumab and dabrafenib plus trametinib (HR 1.06, 95% CrI 0.77-1.45), and between nivolumab and pembrolizumab (HR 0.92, 95% CrI 0.67-1.29) when the HR was constant over time. Risk of recurrence was lower with nivolumab than with ipilimumab 3 mg/kg, ipilimumab 10 mg/kg, or IFN.

Tabelle 1: Constant HR estimates^a from a fixed-effects NMA or RFS/DFS in patients with resected stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.93 (1.50–2.48)	2.04 (1.68–2.48)	1.79 (1.45–2.20)	1.32 (1.11–1.55)	1.32 (1.00–1.73)	1.17 (0.97–1.41)	1.13 (1.06–1.21)
0.52 (0.40–0.67)	Nivolumab	1.06 (0.77–1.45)	0.92 (0.67–1.29)	0.68 (0.56–0.82)	0.68 (0.51–0.90)	0.61 (0.44–0.83)	0.59 (0.45–0.76)
0.49 (0.40–0.59)	0.95 (0.69–1.30)	Dabrafenib + trametinib	0.88 (0.66–1.17)	0.64 (0.50–0.83)	0.64 (0.46–0.91)	0.58 (0.44–0.75)	0.55 (0.45–0.68)
0.56 (0.45–0.69)	1.08 (0.78–1.49)	1.14 (0.86–1.52)	Pembrolizumab	0.74 (0.56–0.95)	0.73 (0.52–1.03)	0.66 (0.49–0.87)	0.63 (0.51–0.79)
0.76 (0.65–0.90)	1.47 (1.22–1.78)	1.55 (1.20–2.01)	1.36 (1.05–1.77)	Ipilimumab 10 mg/kg	1.00 (0.81–1.24)	0.89 (0.70–1.15)	0.86 (0.72–1.03)
0.76 (0.58–1.00)	1.47 (1.11–1.95)	1.55 (1.10–2.19)	1.36 (0.97–1.92)	1.00 (0.81–1.24)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.89 (0.64–1.25)	0.86 (0.65–1.15)
0.85 (0.71–1.03)	1.65 (1.20–2.25)	1.74 (1.33–2.30)	1.53 (1.15–2.03)	1.12 (0.87–1.44)	1.12 (0.80–1.57)	Other chemotherapy	0.97 (0.81–1.16)
0.88 (0.83–0.94)	1.70 (1.32–2.21)	1.80 (1.47–2.21)	1.58 (1.27–1.96)	1.16 (0.97–1.38)	1.16 (0.87–1.54)	1.04 (0.86–1.24)	IFN pooled

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

As the assumption of proportional hazards did not hold, a subsequent analysis was conducted in which HR varied over time. In this analysis, the risk of recurrence with nivolumab was similar to that with dabrafenib plus trametinib at 12 months (HR 1.02, 95% CrI 0.71-1.47), but was lower at later time points (HR at 24 months 0.46, 95% CrI 0.27-0.78; HR at 36 months 0.28, 95% CrI 0.14-0.59).

Tabelle 2: Time-varying HR estimates^a from a fixed-effects NMA of RFS/DFS ($p_1 = 0$, $p_2 = -1$, scale, shape x_1) in patients with resected stage II-IV melanoma

Treatment	Time points			
	12 months	24 months	36 months	48 months
NIVO vs. OBS/PBO	0.58 (0.43–0.77)	0.51 (0.33–0.80)	0.46 (0.26–0.86)	0.43 (0.21–0.91)
NIVO vs. DAB+TRAM	1.02 (0.71–1.47)	0.46 (0.27–0.78)	0.28 (0.14–0.59)	0.20 (0.08–0.49)
NIVO vs. PEM	1.19 (0.81–1.76)	1.06 (0.56–2.05)	0.96 (0.40–2.29)	0.88 (0.30–2.51)
NIVO vs. IPI (10 mg/kg)	0.69 (0.55–0.86)	0.66 (0.46–0.96)	0.65 (0.40–1.07)	0.64 (0.35–1.17)
NIVO vs. IPI (3 mg/kg)	0.75 (0.54–1.04)	0.93 (0.58–1.48)	1.06 (0.57–2.01)	1.16 (0.54–2.55)
NIVO vs. CHEM	0.63 (0.44–0.89)	0.53 (0.32–0.86)	0.47 (0.24–0.91)	0.42 (0.19–0.95)
NIVO vs. IFN	0.64 (0.48–0.86)	0.55 (0.36–0.88)	0.49 (0.27–0.93)	0.46 (0.22–0.97)

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

DMFS

Pembrolizumab was not included in the DMFS analysis due to a lack of publicly available data.

Based on HRs for DMFS, the risk of developing distant metastases was lower with nivolumab than with ipilimumab 10 mg/kg or IFN but was similar to that of dabrafenib plus trametinib.

Tabelle 3: Constant HR estimates^a from a fixed-effects NMA or DMFS in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.69 (1.25–2.25)	1.89 (1.50–2.39)	1.32 (1.10–1.57)	1.09 (0.98–1.22)
0.59 (0.44–0.80)	Nivolumab	1.12 (0.77–1.62)	0.78 (0.62–0.99)	0.64 (0.47–0.88)
0.53 (0.42–0.67)	0.89 (0.62–1.29)	Dabrafenib + trametinib	0.70 (0.53–0.93)	0.58 (0.44–0.75)
0.76 (0.64–0.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.44 (1.08–1.90)	Ipilimumab 10 mg/kg	0.83 (0.68–1.02)
0.92 (0.82–1.02)	1.55 (1.13–2.11)	1.73 (1.34–2.26)	1.21 (0.98–1.48)	IFN pooled

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

In the analysis with time-varying HR, the risk of developing distant metastases was lower for nivolumab compared with observation/placebo at 12 months (HR 0.67, 95% CrI 0.48–0.93), but was not different at later time points or compared with other treatments.

Tabelle 4: Time-varying HR estimates^a from a fixed-effects NMA for DMFS ($p_1 = 0$, $p_2 = -0,5$, scale, shape x1) in patients with stage II-IV melanoma

Treatment	Time points			
	12 months	24 months	36 months	48 months
NIVO vs. OBS/PBO	0.67 (0.48–0.93)	0.77 (0.50–1.20)	0.83 (0.46–1.49)	0.87 (0.42–1.76)
NIVO vs. DAB+TRAM	1.06 (0.68–1.63)	0.65 (0.37–1.14)	0.51 (0.24–1.07)	0.44 (0.17–1.08)
NIVO vs. IPI (10 mg/kg)	0.80 (0.61–1.06)	0.88 (0.60–1.28)	0.93 (0.55–1.56)	0.96 (0.50–1.84)
NIVO vs. IFN	0.73 (0.51–1.05)	0.80 (0.51–1.27)	0.84 (0.47–1.53)	0.86 (0.42–1.78)

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Subgroup analyses

Results for RFS/DFS and DMFS were consistent between subgroup analyses that included patients with stage III/IV disease and overall analyses that included patients with stage II-IV disease.

Safety

Based on odds ratios estimated in the safety analyses, nivolumab was associated with lower rates of grade 3/4 AEs than the other active interventions and lower rates of discontinuations due to AEs than the other active interventions, with the exception of pembrolizumab.

Tabelle 5: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of grade 3/4 adverse events in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.08 (0.73, 1.60)	0.23 (0.16, 0.32)	0.30 (0.23, 0.39)	0.50 (0.34, 0.72)	0.05 (0.03, 0.08)	0.09 (0.07, 0.11)	0.49 (0.37, 0.66)
0.92 (0.63, 1.37)	Nivolumab	0.21 (0.13, 0.36)	0.28 (0.21, 0.36)	0.46 (0.32, 0.66)	0.05 (0.03, 0.08)	0.08 (0.05, 0.13)	0.45 (0.28, 0.74)
4.32 (3.12, 6.06)	4.68 (2.79, 7.86)	Dabrafenib + trametinib	1.30 (0.84, 1.99)	2.15 (1.31, 3.54)	0.21 (0.12, 0.37)	0.40 (0.27, 0.59)	2.13 (1.37, 3.30)
3.34 (2.55, 4.41)	3.62 (2.74, 4.79)	0.77 (0.50, 1.18)	Ipilimumab 10 mg/kg	1.66 (1.29, 2.13)	0.16 (0.10, 0.27)	0.31 (0.22, 0.43)	1.64 (1.10, 2.46)
2.01 (1.40, 2.92)	2.18 (1.50, 3.17)	0.47 (0.28, 0.76)	0.60 (0.47, 0.77)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.10 (0.06, 0.17)	0.18 (0.12, 0.28)	0.99 (0.62, 1.59)
20.46 (13.30, 31.55)	22.15 (12.44, 39.52)	4.73 (2.72, 8.13)	6.12 (3.69, 10.18)	10.16 (5.74, 17.93)	Other chemotherapy	1.88 (1.28, 2.75)	10.05 (5.97, 17.04)
10.91 (8.90, 13.40)	11.81 (7.61, 18.32)	2.52 (1.70, 3.69)	3.26 (2.33, 4.57)	5.41 (3.56, 8.23)	0.53 (0.36, 0.78)	IFN	5.36 (3.75, 7.66)
2.03 (1.52, 2.73)	2.20 (1.34, 3.59)	0.47 (0.30, 0.73)	0.61 (0.41, 0.91)	1.01 (0.63, 1.62)	0.10 (0.06, 0.17)	0.19 (0.13, 0.27)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Tabelle 6: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of discontinuations due to adverse events in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	0.28 (0.15, 0.51)	0.08 (0.04, 0.14)	0.04 (0.02, 0.07)	0.09 (0.05, 0.15)	0.07 (0.04, 0.10)	0.04 (0.03, 0.06)	0.14 (0.07, 0.25)
3.52 (1.95, 6.48)	Nivolumab	0.28 (0.11, 0.65)	0.14 (0.10, 0.21)	0.31 (0.20, 0.49)	0.23 (0.11, 0.49)	0.15 (0.08, 0.30)	0.48 (0.19, 1.15)
12.65 (7.16, 24.76)	3.62 (1.53, 8.82)	Dabrafenib + trametinib	0.52 (0.24, 1.18)	1.12 (0.50, 2.67)	0.83 (0.39, 1.83)	0.55 (0.29, 1.12)	1.72 (0.70, 4.26)
24.49 (15.38, 40.49)	6.96 (4.86, 10.08)	1.93 (0.85, 4.15)	Ipilimumab 10 mg/kg	2.17 (1.68, 2.80)	1.60 (0.85, 3.09)	1.06 (0.62, 1.86)	3.31 (1.45, 7.41)
11.25 (6.65, 19.84)	3.21 (2.06, 4.97)	0.89 (0.37, 2.00)	0.46 (0.36, 0.59)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.74 (0.37, 1.49)	0.49 (0.27, 0.90)	1.52 (0.65, 3.55)
15.38 (9.78, 23.67)	4.36 (2.04, 9.08)	1.20 (0.55, 2.54)	0.63 (0.32, 1.18)	1.36 (0.67, 2.70)	Other chemotherapy	0.66 (0.45, 0.96)	2.08 (0.89, 4.50)
23.25 (17.61, 29.80)	6.57 (3.36, 12.56)	1.83 (0.89, 3.47)	0.94 (0.54, 1.61)	2.05 (1.11, 3.69)	1.51 (1.04, 2.21)	IFN pooled	3.15 (1.45, 6.20)
7.37 (3.95, 14.93)	2.10 (0.87, 5.15)	0.58 (0.23, 1.44)	0.30 (0.14, 0.69)	0.66 (0.28, 1.55)	0.48 (0.22, 1.12)	0.32 (0.16, 0.69)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Overall discontinuation rates with nivolumab were lower than those with ipilimumab 10 mg/kg or IFN and similar to those with the other treatment options.

Tabelle 7: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of discontinuation in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.46 (0.82, 2.56)	0.35 (0.21, 0.56)	1.79 (0.92, 3.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.97 (0.76, 1.25)
0.68 (0.39, 1.22)	Nivolumab	0.24 (0.18, 0.31)	1.23 (0.52, 3.01)	0.22 (0.11, 0.48)	0.67 (0.36, 1.25)
2.89 (1.78, 4.84)	4.23 (3.20, 5.61)	Ipilimumab 10 mg/kg	5.20 (2.29, 12.20)	0.93 (0.47, 1.92)	2.81 (1.64, 4.97)
0.56 (0.28, 1.09)	0.81 (0.33, 1.94)	0.19 (0.08, 0.44)	Other chemotherapy	0.18 (0.11, 0.29)	0.54 (0.26, 1.11)
3.11 (1.88, 5.08)	4.54 (2.08, 9.52)	1.07 (0.52, 2.11)	5.56 (3.51, 9.02)	IFN pooled	3.02 (1.73, 5.22)
1.03 (0.80, 1.32)	1.50 (0.80, 2.77)	0.36 (0.20, 0.61)	1.84 (0.90, 3.82)	0.33 (0.19, 0.58)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, nivolumab is an adjuvant treatment option with a promising risk-benefit profile indicated for the treatment of patients with resected melanoma. [...] The efficacy assessment reported here may support patient preferences and clinician choices for short-term versus long-term effectiveness. The current analysis is consistent with the established safety profile of nivolumab. Due to the potential occurrence of immune-

mediated AEs, additional analyses may be warranted, such as long-term follow-up of safety data.

Kommentare zum Review

[...] a lack of available data and network connectivity precluded a subgroup analysis based on BRAF status, as only three trials reported this information.

Referenzen

1. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD011123.
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5-24.
3. Molife R, Hancock BW. Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(1):81-102.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Cutaneous Melanoma. Version 2.2020, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
5. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(4):367-402.
6. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v126-32.
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36(35):34441-3449.
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer* 2019;116:148-157.
9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1-10.
10. 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.
11. US Food and Drug Administration. Yervoy (ipilimumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s094lbl.pdf.
12. US Food and Drug Administration. Opdivo (nivolumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf.
13. US Food and Drug Administration. Keytruda (pembrolizumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s034lbl.pdf.
14. FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. US Food and Drug Administration website. 2018. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjuvant-treatment-melanomabraf-v600e-or-v600k-mutations>.
15. Weber J, Mandalà 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;377:1824-1835.
16. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Mak* 2013;33(5):641-656.
17. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 2013;11:159.
18. Sharma R, Koruth R, Kanters S, Druyts E, Tarhini A. Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma. *J Comp Eff Res* 2019;8(16):1349-1363.
19. Lorenzi M, Arndorfer S, Aguiar-Ibañez R, Scherrer E, Xiaoqing F, Krepler C. An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess* 2019;8(1):135-145.
20. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:61.

21. Ouwens MJNM, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. Res Synth Methods 2010;1(3-4):258-271.

Christofyllakis K et al., 2020 [1].

Adjuvant therapy of high-risk (stages IIC-IV) malignant melanoma in the post interferon-alpha era: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Methodik

Population:

- high-risk MM (stages IIC-IV) with no evidence of disease (NED) after excision

Intervention:

- adjuvant treatment

Komparator:

- placebo or an FDA- or EMA approved agent

Endpunkte:

- recurrence-free survival (RFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library databases were searched without restriction in year of publication in June and 14th September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for assessing risk of bias (RoB2 tool)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five prospective randomized placebo-controlled trials
- Regimens included ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ ipilimumab, vemurafenib, and dabrafenib/trametinib.

Charakteristika der Population: ⇨ siehe Anhang Tabelle 3

- In total, data from 3505 patients were evaluated.
- Staging was performed according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in the COMBI-AD, EORTC-1325 and BRIM8 trials.
- The EORTC-18071 trial included only patients with stage III disease according to the 6th AJCC edition.
- The IMMUNED trial included only patients with stage IV with NED, whose distinction from stage III does not differ between the 7th and 8th editions.

- Taken together, all trials enrolled patients with completely resected stage IIC to IV cutaneous MM.

TABLE 1 | Overview of the characteristics of the included studies.

Trial	Comparison	Randomised patients (n)	Dose schedule	Duration of treatment	Median follow up	Primary endpoint HR, (95% CI)
EORC-18071	Ipilimumab versus placebo	951	10 mg/kg i.v. q3w for four doses, then every 3 months for 3 years	3 years	2.74 years	RFS, 0.76 (0.64–0.89)
COMBI-AD	Dabrafenib plus Trametinib versus placebo	870	Dabrafenib 150 mg 2× day + trametinib 2 mg 1× day	1 year	2.9 years	RFS, 0.49 (0.40–0.59)
BRIM8	Vemurafenib versus placebo	Cohort 1: 314	Vemurafenib tablets (960 mg 2× day for 52 weeks [13 × 28-day cycles]) as Cohort 1	52 weeks	33.5 months	DFS, 0.55 (0.38–0.80)
		Cohort 2: 184		52 weeks	30.8 months	DFS, 0.81 (0.55–1.19)
EORTC-1325	Pembrolizumab versus placebo	1019	200 mg i.v. q3w for a total of 18 doses	Approximately 1 year	15 months	RFS, 0.57 (0.43–0.74)
IMMUNED	Nivolumab versus placebo	167	3 mg/kg nivolumab q3w	Up to 1 year	28.4 months	RFS, 0.56 (0.33–0.94)
	Nivolumab plus Ipilimumab versus placebo		1 mg/kg i.v. nivolumab q3w plus 3 mg/kg i.v. ipilimumab q3w for four doses, followed by 3 mg/kg i.v. nivolumab q2w		28.4 months	RFS, 0.23 (0.12–0.45)*

* 97.5% CI.

Abbildung 1: Overview of characteristics of the included studies

Qualität der Studien:

- Overall, the trials were deemed to be at low risk for bias, except for “deviation of intended intervention” bias, for which it was unclear, whether participants with missing outcome data were excluded. In the COMBI-AD trial RFS was the prespecified outcome measurement however its estimation at 3 years was not prespecified.

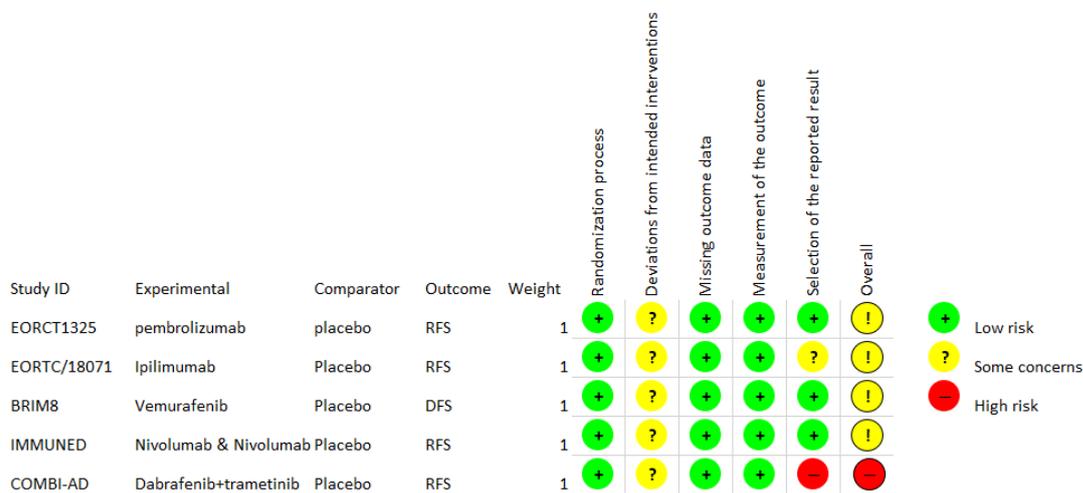


Abbildung 2: Risk of bias graph. Author’s judgements about each risk of bias category presented as percentages across all included trials

Studienergebnisse:

- Allgemein:
 - Adjuvant treatment resulted consistently in longer RFS compared to placebo (HR 0.57; 95% CI= 0.45–0.7).

- Patients in stage IV treated with nivolumab/ipilimumab derived the highest benefit (HR 0.23; 97.5% CI= 0.12–0.45).
- Pembrolizumab and nivolumab demonstrated similar efficacy, (HR 0.57; 95% CI= 0.43–0.74 and HR 0.56; 95% CI= 0.33–0.94 respectively).
- Patients with stage III BRAFmut MM treated with dabrafenib/trametinib had a 51% lower risk of relapse (HR 0.49; 95% CI= 0.40–0.59).
- Adjuvant therapy with ipilimumab was less effective (HR 0.76; 95% CI= 0.64– 0.89).
- BRIM8 did not reach its primary endpoint in cohort 2 (stage IIIC MM, HR 0.81; 95%CI= 0.55–1.19). In cohort 1 however, treatment with vemurafenib resulted in longer RFS (stages IIC– IIIA, HR 0.55; 95% CI= 0.38–0.80).

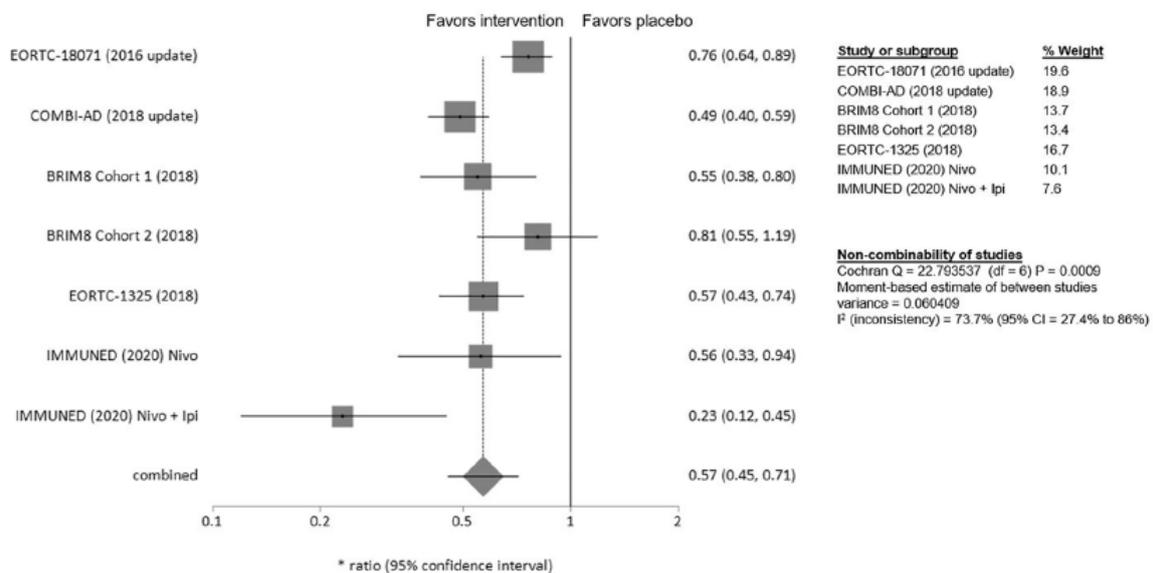


Abbildung 3: Forest plot for primary outcome analysis on relapse free survival

- Subgroup analysis of Stage
 - In stage IIIA, while none of the examined substances alone reach statistical significance in the corresponding trials, our metaanalysis demonstrates a clear RFS-benefit for treatment versus placebo in stage IIIA, which in fact is numerically equivalent to that shown for stages IIIB/C.
 - Dabrafenib/trametinib were associated with a consistent improvement in RFS, apart from stage IIIA where the upper confidence interval is marginally crossed (HR 0.58; 95% CI= 0.32–1.06).
 - In contrast, ipilimumab had limited efficacy in patients with stage IIIA/B whereas a clear benefit with treatment was seen only in stage IIIC with >4 LN (HR 0.48; 95%CI= 0.28–0.81).
 - Consistently, pembrolizumab also demonstrated a non-statistically significant benefit in stage IIIA (HR 0.38; 95%CI= 0.11–1.31) while higher stages (IIIB/C) clearly profit from adjuvant pembrolizumab treatment.

- The BRIM8 trial was the only to include patients with stage IIC. Here, median RFS was not reached in the vemurafenib arm.
- Adverse Events ⇒ siehe Anhang Tabelle 4
 - The highest rate of grades 3-4 adverse events (AE) was observed with the nivolumab/ipilimumab combination (82%) with a treatment discontinuation rate of up to 62%.
 - Ipilimumab monotherapy and vemurafenib were also associated with high grade 3-4 AE rates (54% and 59%, respectively) and discontinuation rates of 52% and 20%, respectively. Five deaths were attributed to ipilimumab monotherapy.
 - 26% of patients treated with dabrafenib/trametinib went off study due to AE. One fatal serious AE (pneumonia) was reported in the combination-therapy group.
 - In the EORTC-1325 trial, 13.8% of the patients discontinued pembrolizumab due to AE, which were equal to or higher than grade 3 in 31.6% of cases.
 - Similar AE rates were observed with nivolumab monotherapy, with grades 3-4 toxicity up to 41% and 13% treatment discontinuation rate

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant therapy should not be withheld on account of advanced age or stage IIIA alone. The presence of a BRAF mutation is prognostically favorable in terms of RFS. BRAF/MEK inhibitors should be preferred in the adjuvant treatment of BRAF-mutant non-ulcerated melanoma.

Referenzen

Coens C, Bottomley A, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement 8):viii456.

Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-530.

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;377:1813-1823.

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. *Lancet Oncol* 2018;19(4):510-520.

Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1558-1568.

Lorenzi M et al., 2019 [3].

An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma

Fragestellung

[...] to compare the relative efficacy, specifically RFS, [...] of pembrolizumab to additional competing interventions for the adjuvant treatment of high-risk stage III melanoma patients [...].

Methodik

Population:

stage III melanoma patients

Intervention:

- Pembrolizumab, Interferon (IFN)- α 2a
- IFN- α 2b
- Pegylated IFN- α 2b
- Nivolumab
- Ipilimumab
- Dabrafenib in combination with trametinib
- Temozolomide in combination with cisplatin
- Vemurafenib

Komparator:

- Placebo or best supportive care (BSC)
- Any intervention of interest as monotherapy or in combination
- Any treatment that facilitates an indirect treatment comparison

Endpunkte:

Recurrence-free (or relapse-free) survival (RFS)

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic literature review (SLR) was performed using OVID MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The final date for the literature searches was February 8, 2018.

In addition, 2016 and 2017 conference proceedings from the European Society of Medical Oncology (ESMO), The Society of Melanoma Research (SMR), Society of Immunotherapy of Cancer (SITC), American Association for Cancer Research (AACR), and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) were searched. A hand search of the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry was also performed.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] 23 included publications corresponded to 12 unique trials.
- Included studies formed a connected network of evidence composed of eight trials.

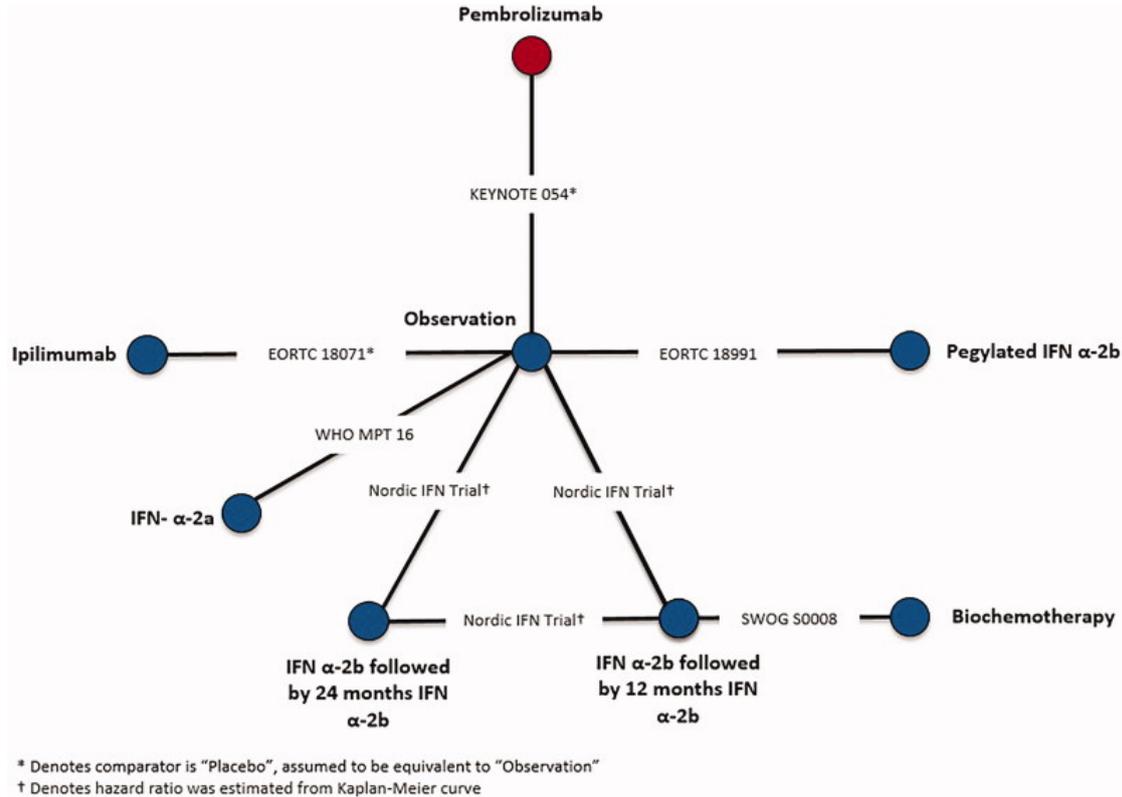


Abbildung 1: Network of evidence for recurrence-free survival, stage III

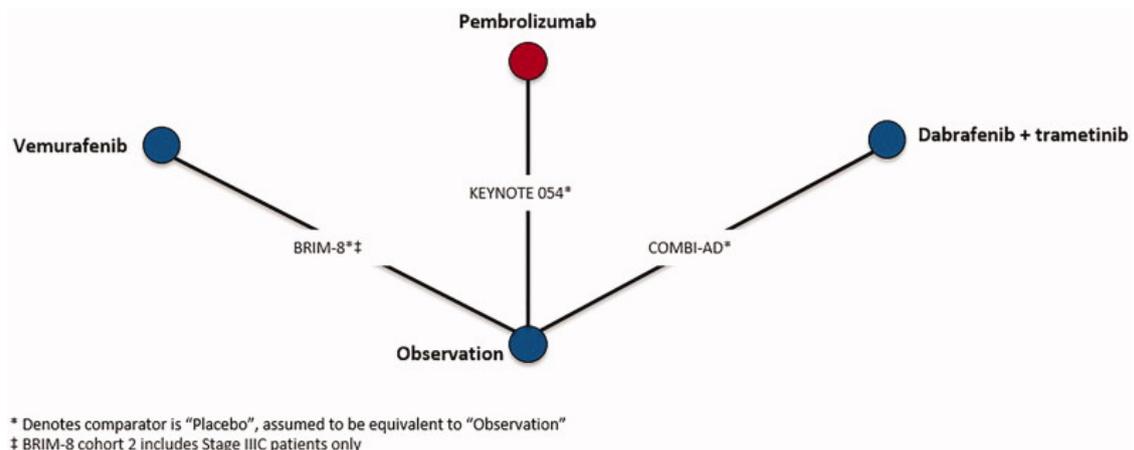


Abbildung 2: Network of evidence for recurrence-free survival, BRAF+ subgroup

Charakteristika der Population: ⇒ siehe Anhang Tabelle 5

Qualität der Studien: ⇒ siehe Anhang Tabelle 6

Studienergebnisse:

- For RFS in stage III melanoma patients, the HR for pembrolizumab vs observation decreased significantly over time. The superiority of pembrolizumab vs observation became statistically meaningful by 3 months.
- The HRs for biochemotherapy and IFN- α 2b (12 months) vs observation increased significantly over time [...].

- After 9 months of follow-up, pembrolizumab vs observation was statistically differentiated from all regimens in the network except biochemotherapy and ipilimumab as evidenced by no longer overlapping 95% CrIs.
- Although pembrolizumab was not statistically differentiated from ipilimumab, due to overlapping 95% CrIs throughout all follow-up, and point estimate HRs for both pembrolizumab and ipilimumab are statistically significant after 15 months, pembrolizumab had much lower HR point estimates compared with ipilimumab vs observation.
- Furthermore, all IFN-containing regimens are no longer statistically significantly better than observation after 12 months as shown by their associated 95% CrIs [...].

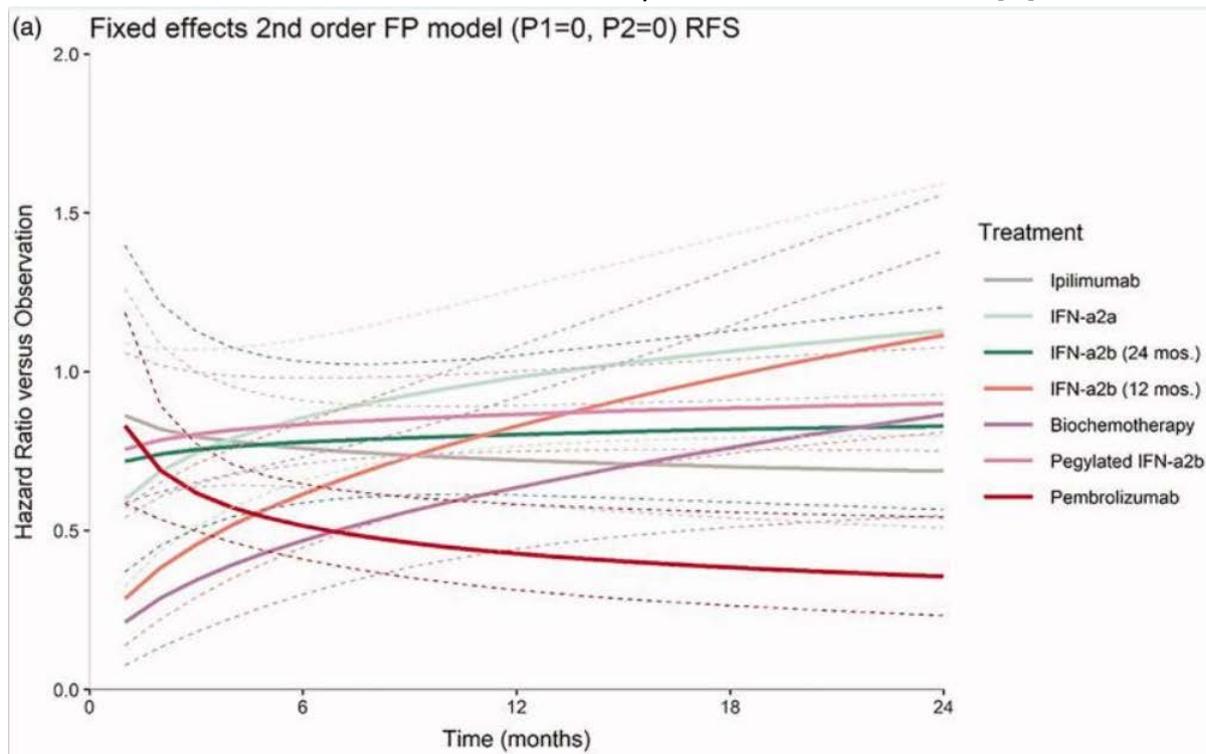


Abbildung 3: Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in Stage III melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting second order fractional polynomial model, ($p_1 = 0$, $p_2 = 0$)

Tabelle 1: Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions vs observation, Stage III

Months	HR vs observation (95% CrI)						
	Pembrolizumab	Ipilimumab	Biochemotherapy	Interferon- α 2a	Interferon- α 2b (12 months)	Interferon- α 2b (24 months)	Pegylated Interferon- α 2b
3	0.62 (0.50–0.77)*	0.80 (0.64–1.00)	0.34 (0.18–0.65)*	0.74 (0.51–1.07)	0.46 (0.29–0.71)*	0.75 (0.51–1.13)	0.80 (0.65–1.00)
6	0.51 (0.41–0.65)*	0.76 (0.63–0.91)*	0.47 (0.30–0.73)*	0.85 (0.66–1.10)	0.61 (0.45–0.84)*	0.78 (0.59–1.03)	0.83 (0.71–0.98)*
9	0.46 (0.35–0.61)*	0.74 (0.61–0.89)*	0.56 (0.38–0.82)*	0.93 (0.73–1.17)	0.73 (0.56–0.96)*	0.79 (0.61–1.03)	0.85 (0.74–0.98)*
12	0.43 (0.32–0.58)*	0.72 (0.58–0.89)*	0.64 (0.44–0.92)*	0.98 (0.76–1.26)	0.83 (0.64–1.08)	0.80 (0.61–1.05)	0.87 (0.75–1.00)
15	0.40 (0.29–0.57)*	0.71 (0.56–0.90)*	0.70 (0.48–1.03)	1.03 (0.78–1.34)	0.91 (0.70–1.20)	0.81 (0.60–1.09)	0.88 (0.75–1.02)
18	0.39 (0.27–0.56)*	0.70 (0.54–0.91)*	0.76 (0.51–1.14)	1.06 (0.79–1.43)	0.99 (0.74–1.32)	0.82 (0.59–1.13)	0.88 (0.75–1.04)
21	0.37 (0.25–0.55)*	0.69 (0.52–0.92)*	0.81 (0.53–1.26)	1.10 (0.80–1.51)	1.05 (0.78–1.44)	0.82 (0.58–1.17)	0.89 (0.75–1.06)
24	0.36 (0.23–0.54)*	0.69 (0.51–0.93)*	0.86 (0.55–1.38)	1.13 (0.80–1.59)	1.12 (0.81–1.56)	0.83 (0.57–1.20)	0.90 (0.75–1.08)

*Statistically significant results.

- In BRAF+ patients, HR point estimates for pembrolizumab were statistically superior to observation for the follow-up months [...].
- [...] HRs for pembrolizumab vs observation did not statistically vary over time in BRAF+ patients. Therefore, pembrolizumab vs observation does not violate the proportional hazards assumption.
- [...] the increase in HRs of both BRAF-inhibitors vs observation over time was statistically important [...]. Because the HRs of both BRAF inhibitors increased significantly across all follow-up time, there was a statistical advantage for pembrolizumab vs the BRAF inhibitors after 15 months, as determined by no longer overlapping 95% CrIs between pembrolizumab and BRAF inhibitors vs observation.
- Additionally, [...] pembrolizumab offers improved RFS compared to both BRAF inhibitors. Specifically, HRs at time-points after 12 months show that pembrolizumab offers statistically significantly better RFS than observation, whereas both BRAF-inhibitors do not.
- By 24 months, both BRAF inhibitors are statistically inferior to observation [...].

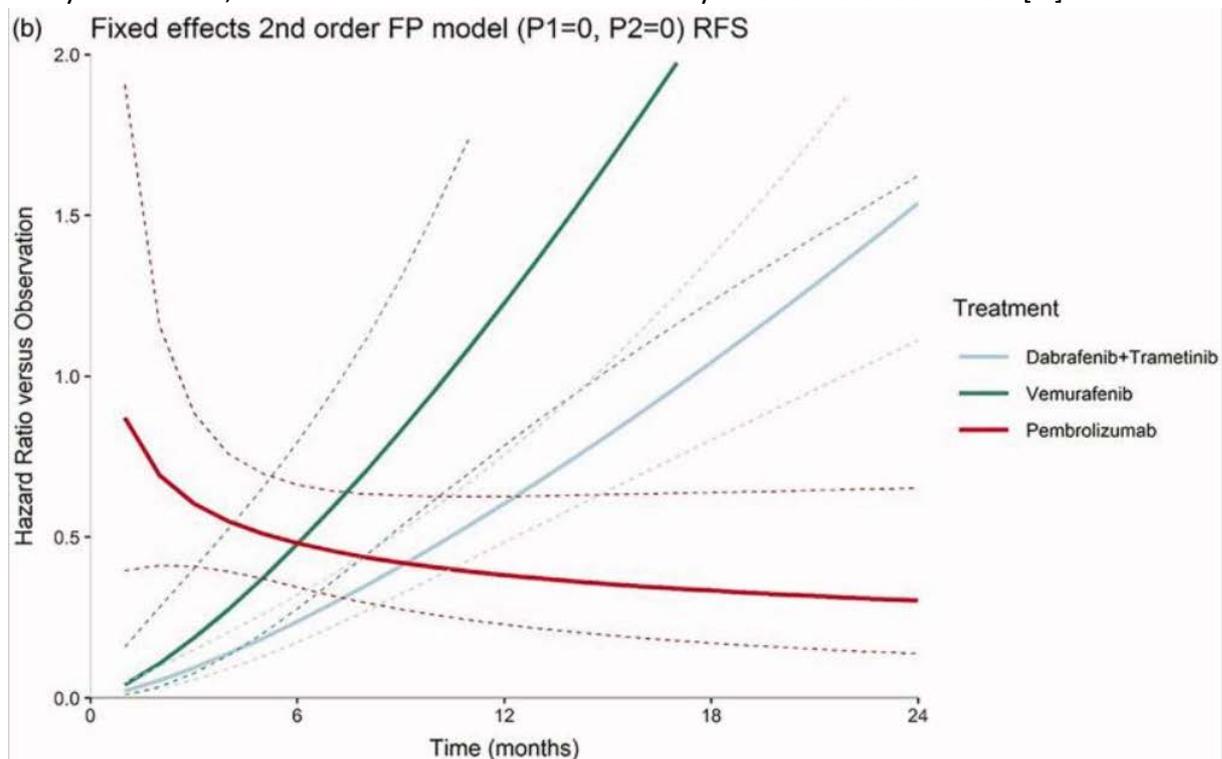


Abbildung 4: Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in BRAF+ melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting 2nd order fractional polynomial model ($p_1 = 0, p_2 = 0$)

Tabelle 2: Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions vs observation, BRAF+ subgroup analysis

Months	HR vs observation (95% CrI)		
	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib	Vemurafenib
3	0.60 (0.41–0.89)*	0.09 (0.06–0.15)*	0.19 (0.08–0.40)*
6	0.48 (0.34–0.66)*	0.24 (0.17–0.32)*	0.48 (0.28–0.79)*
9	0.42 (0.28–0.63)*	0.41 (0.32–0.52)*	0.83 (0.53–1.31)
12	0.38 (0.23–0.63)*	0.60 (0.48–0.76)*	1.23 (0.78–2.00)
15	0.35 (0.19–0.63)*	0.82 (0.64–1.04)	1.66 (1.02–2.90)*
18	0.33 (0.17–0.64)*	1.04 (0.80–1.37)	2.13 (1.23–4.00)*
21	0.32 (0.15–0.65)*	1.28 (0.96–1.74)	2.63 (1.43–5.28)*
24	0.30 (0.14–0.65)*	1.54 (1.11–2.16)*	3.16 (1.62–6.77)*

*Statistically significant results.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Standard treatment for patients with primary melanoma with or without regional metastases to lymph nodes is surgery followed by adjuvant therapy, but lack of direct evidence comparing standard of care treatment options with newer treatment options, such as immunotherapy, prevents adequate assessment of relative treatment efficacy in patients with higher-risk of recurrent melanoma.

This analysis shows RFS benefit provided by pembrolizumab monotherapy over standard of care agents for the adjuvant treatment of stage III melanoma, overall, and for BRAF+, with the benefit over competing interventions increasing over time.

Kommentare zum Review

Four trials were removed after the feasibility assessment, to ensure a homogeneous evidence base: Caraceni 1998, CheckMate 238, Lian 2013, and EORTC 18952.

Referenzen

9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-530.
10. 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):1824-1835.
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.
13. Lewis KD, Maio M, Mandalà Nelson BJ, Goodman GR, Schadendorf D. BRIM8: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib adjuvant therapy in patients with surgically resected, cutaneous BRAF-mutant melanoma at high risk for recurrence (NCT01667419). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.tps9118.
14. 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. *Lancet Oncol* 2018;19(4):510-520.
24. Caraceni A, Gangeri L, Martini C, Belli F, Brunelli C, Baldini M, et al. Neurotoxicity of interferon-alpha in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial. *Cancer* 1998;83(3):482-489.
25. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. LBA8_PR Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238). *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649.
26. 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;377:1813-1823.
27. Hauschild A, Santinami M, Long GV, et al. LBA6_PRCOMBI-AD: Adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Ann Oncol* 2017;28:V631.
28. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC

- 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
29. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, 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):1845-1855.
30. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Ipilimumab (IPI) vs placebo (PBO) after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results from the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:LBA2_PR.
31. Eggermont AMM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9492):1189-1196.
32. Eggermont AMM, Suci S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-121.
33. Eggermont AMM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WHJ, Marsden J, 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):117-126.
34. Fusi A, Collette S, Busse A, Suci S, Rietz A, Santinami M, et al. Circulating melanoma cells and distant metastasis-free survival in stage III melanoma patients with or without adjuvant interferon treatment (EORTC 18991 side study). *Eur J Cancer* 2009;45(18):3189-3197.
35. Bottomley A, Coens C, Suci S, Santinami M, Kruit W, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2916-2923.
36. Eggermont AMM, Suci S, Testori A, Santinami M, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3810-3818.
37. Herndon TM, Demko SZ, Jiang X, He K, Gootenberg JE, Cohen MH, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: peginterferon-alfa-2b for the adjuvant treatment of patients with melanoma. *Oncologist* 2012;17(10):1323-1328.
38. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(16):4488-4498.
39. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg L, Hernberg M, Nilsson B, 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):144-152.
40. Vihinen P, Tervahartiala T, Sorsa T, Hansson J, Bastholt L, Aamdal S, et al. Benefit of adjuvant interferon alfa-2b (IFN- α) therapy in melanoma patients with high serum MMP-8 levels. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(2):173-180.
41. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, Tuthill RJ, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma – an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children’s Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3771-3778.
42. 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.

Sharma R et al., 2019 [8].

Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma.

Fragestellung

To conduct a systematic literature review of high-risk resectable cutaneous melanoma adjuvant therapeutics and compare safety and efficacy.

Methodik

Population:

- patients with completely resected, BRAFV600E/K mutation-positive, high-risk cutaneous melanoma. High-risk cutaneous melanoma was defined a priori as patients with stage IIB, IIC and IIIA–C cutaneous melanoma

Intervention/Komparator:

- dabrafenib plus trametinib (DAB + TRAM), nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, vemurafenib, chemotherapy and interferons

Endpunkte:

- overall survival (OS), relapse-free survival, distant metastasis-free survival and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception until 13 July 2017, and were later updated on 27 July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 studies that met the study eligibility criteria. 13 studies included patients with stage II–III disease, seven studies included patients with stage III disease only, three studies included patients with stage III–IV disease and one study included patients with stage II–IV disease.
- Of the 37 included studies, nine studies included a mix of stage II–IV patients and did not report on results for the study defined high-risk melanoma subgroup (matched AJCC-7 IIB–C and IIIA–C) and hence, were excluded from the dataset.

Charakteristika der Population:

- Performance score was required to be ECOG 0-2, ECOG 0-1, Karnofsky $\geq 70\%$ and Karnofsky $\geq 80\%$, in one, 16, two and one studies, respectively. The median age across trials ranged from 38 to 56 years with proportion of males between 50 and 65%.

Qualität der Studien:

- Overall, the trials were considered to have low risk of bias

Studienergebnisse:

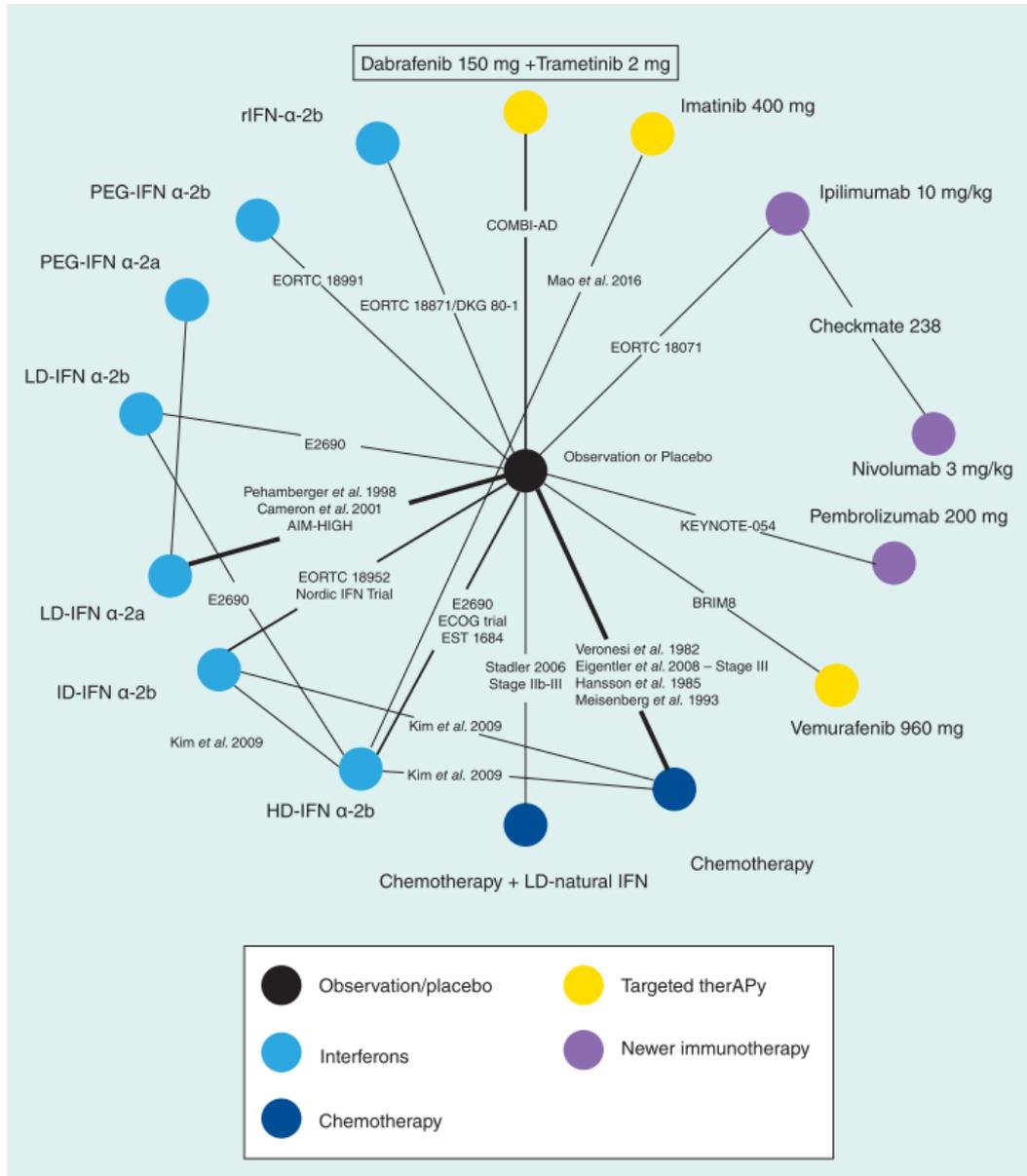


Figure 2. Network of evidence for high-risk melanoma (American Joint Committee on Cancer-7 IIB-C and IIIA-C) independent of *BRAF* mutation status, irrespective of outcomes of interest. The details of interferon dose categories are presented in Supplementary Data.
 HD: High dose; ID: Intermediate dose; IFN: Interferon; LD: Low-dose; PEG: Pegylated; rIFN: Recombinant interferon.

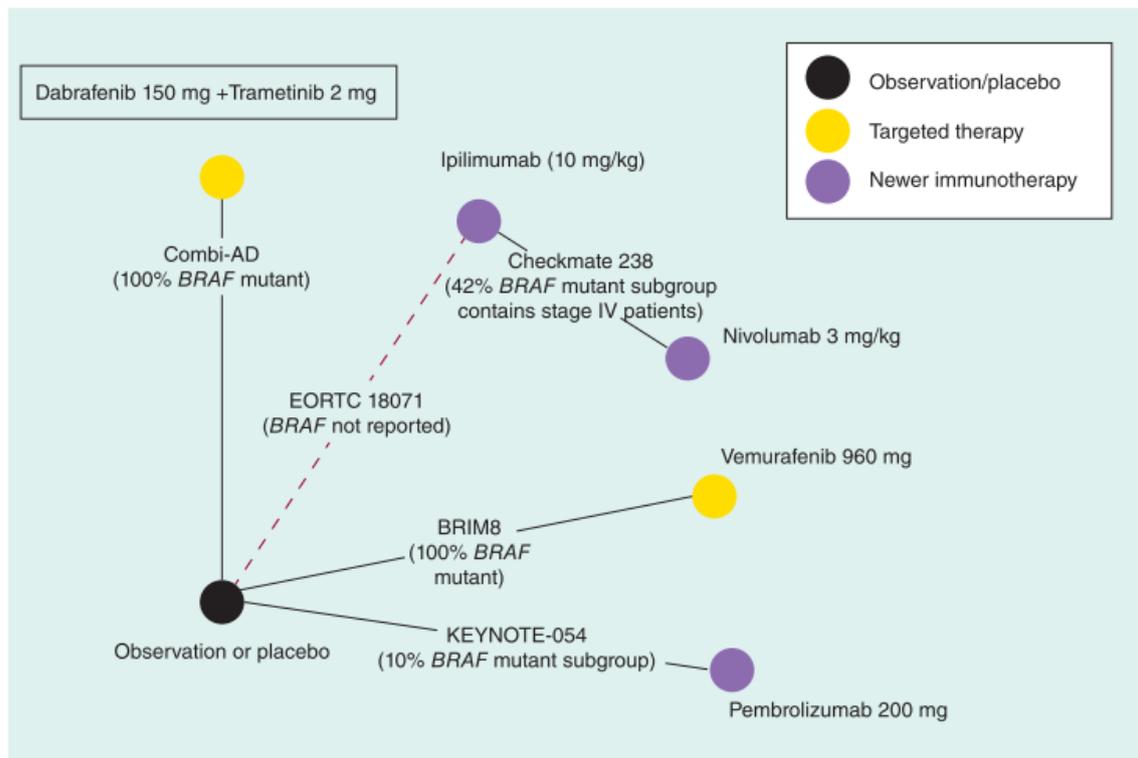


Figure 3. High-risk (American Joint Committee on Cancer-7 IIB-C and IIIA-C) melanoma *BRAF* mutation positive status – network of randomized controlled trials for relapse-free survival/disease-free survival; subgroup analysis. The dotted line in red represents connection via EORTC 18071 study comparing ipilimumab and placebo; however, *BRAF* mutation status was unknown in these patients.

- Across relapse-free survival, distant metastasis-free survival and OS, DAB + TRAM had the lowest estimated hazards of respective events relative to all other treatments (exception relative to nivolumab in OS).
- Differences were significant relative to placebo, chemotherapy, interferons and ipilimumab.
- AE/SAE: The odds of experiencing any AE were statistically significantly higher with dabrafenib plus trametinib relative to placebo (OR: 4.52; 95% credible interval [CrI]: 2.47–8.93) and pembrolizumab (OR: 3.00; 95% CrI: 1.39–6.73) while being statistically significantly lower than with vemurafenib (OR: 0.11; 95% CrI: 0.01–0.68). It was comparable with nivolumab and ipilimumab. There were also higher odds of SAEs with dabrafenib plus trametinib when compared with placebo (OR: 4.92; 95% CrI: 3.44–7.21) and nivolumab (OR: 4.51; 95% CrI: 2.61–7.89).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results from NMA suggested that adjuvant therapy with dabrafenib plus trametinib significantly prolongs the survival outcomes in high-risk resected cutaneous melanoma compared with interferon, ipilimumab and chemotherapy while the combination is comparable in efficacy to nivolumab and pembrolizumab. Further investigations from direct head-to-head trials will be needed to confirm the results.

3.3 Leitlinien

Seth R et al., 2020 [7].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide guidance to clinicians regarding the use of systemic therapy for melanoma:

- (1) What neoadjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with cutaneous melanoma eligible for resection?
- (2) What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma?
- (3) What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with unresectable/metastatic cutaneous melanoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (Expert Panel of medical, radiation, surgical and community oncologists as well as two patient representatives and an ASCO guidelines staff member with health research methodology expertise);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Erstellung der Empfehlungen zum Teil auf Basis der Guidelines Into Decision Support (GLIDES) methodology,
- je nach Fragestellung, vorliegender Evidenz werden formale und informale Konsensusprozesse genutzt
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched in October 2018, Update of Pubmed search in June 2019

LoE

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists’ agreement. Other considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige Hinweise

- All references to stage in these recommendations refer to stage determined by the eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) criteria unless otherwise noted.

Empfehlungen

What adjuvant systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefits in adults with resected (stage II, III, IV) cutaneous melanoma? Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, lymph node dissection v sentinel lymph nodes) who benefit more or less from those options?

Recommendation 2.1

- Adjuvant pembrolizumab, nivolumab, or combination dabrafenib and trametinib therapy should not be offered to patients with resected stage II melanoma outside of enrollment in a clinical trial (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate).
 - Literature review and analysis. No positive trials (notably, BRIM8 included patients with stage IIC BRAF-mutant melanoma) were identified that inform treatment in stage II disease.
 - Clinical interpretation. In the absence of data, therapy with these agents cannot be recommended. Participation in a suitable clinical trial is favored.

• Recommendation 2.2

- For patients with resected stage IIIA/B/C/D disease that is BRAF wild type, the following options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks. Ipilimumab and high-dose interferon are not recommended for routine use in adjuvant therapy. See Table 2 for recommended dosing and scheduling details (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).
- Clinical interpretation: While the Suci et al. (13) metaanalysis did demonstrate significant benefits in terms of RFS and OS for IFN compared with observation, these benefits were limited when compared with more recently available agents, and the Expert Panel believes that the benefits are outweighed by the known toxicity of IFN (Data Supplement Table 5). The results of trials of different forms of IFN (eg, high dose) were not interpretable and did not lead to any new recommendation. Therefore, the Expert Panel determined that IFN could not be recommended. The EORTC 18071 study found ipilimumab to be superior to placebo in terms of RFS and OS. However, Checkmate 238 found nivolumab superior to ipilimumab with regard to RFS and with lower toxicity. Given these data, adjuvant ipilimumab can no longer be recommended as the preferred form of adjuvant immunotherapy. Nivolumab is recommended on the basis of the Checkmate 238 trial results. EORTC 1325/Keynote 054 found that pembrolizumab was superior to placebo in RFS. In addition, the Expert Panel believes that the RFS benefit and toxicity found in that trial are comparable to those found with nivolumab in the Checkmate 238 trial. Given this assessment, because there is no head-to-head comparison of nivolumab versus pembrolizumab, pembrolizumab is a valid treatment option. In both adjuvant trials of pembrolizumab/nivolumab, all enrolled patients had a complete lymphadenectomy; further discussion of this topic can be found in the Other Considerations section for Clinical Question 2. The Expert Panel does not believe this affects the strength of the recommendation for these agents, nor does the change in the staging system to the eighth edition AJCC affect any of the adjuvant recommendations.

• Recommendation 2.3

- For patients with resected stage IIIA/B/C/D BRAF-mutant (V600E/K*) disease, the following therapy options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks OR dabrafenib plus trametinib x 52 weeks. See

Table 2 for reasonable dosing and scheduling details (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

- Clinical interpretation: The agents described in Recommendation 2.2 are valid treatment options for BRAF V600E/K–mutant melanoma, but the results of the COMBI-AD trial indicate that dabrafenib plus trametinib is also a valid option for those patients and provide preliminary evidence of an OS benefit. In the absence of head-to-head comparisons of the efficacy of these agents in this population, either (anti-PD1 or dabrafenib plus trametinib) of these treatment options can be considered, although severe (grade 3) treatment-related toxicity was reportedly higher with dabrafenib and trametinib (41%) as compared with nivolumab (14.4%) or pembrolizumab (14.7%). Additionally, the treatment discontinuation rate was higher in COMBI-AD (26%) than in Checkmate 238 (8%) or Keynote 054 (10%).
- Recommendation 2.4
 - No recommendation can be made for or against dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III/IV melanoma with BRAF mutations other than V600E/K (Type: No recommendation; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Not applicable).
 - Clinical interpretation: In the absence of data on other BRAF mutations, dabrafenib plus trametinib cannot be specifically recommended for these patients.

Referenzen aus Leitlinien

13. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, 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 110:87-96, 2018

Cancer Council Australia. Melanoma Guidelines Working Party, 2020 [4].

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of evidence-based clinical guidelines for the management of any medical condition is to achieve early diagnosis whenever possible, make doctors and patients aware of the most effective treatment options, and minimise the financial burden on the health system by documenting investigations and therapies that are inappropriate.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse erwähnt, aber nicht näher beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Basiert auf Adaptation und Aktualisierung der systematischen Reviews für die deutsche S3-Leitlinie
- Bezüglich der adjuvanten systemischen Therapie: Suche in Cochrane Library (Feb 2017), Embase (Feb 2017), Pubmed (März 2018) , Trip (Feb 2017)

LoE

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study

III-3	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Type of recommendation	Definition
Evidence-based recommendation	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
Consensus-based recommendation	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
Practice point	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

Sonstige Hinweise

- Leitlinie ist ausschließlich als online Version verfügbar, letztes Update der Abschnitte zur systemsichen, adjuvanten Therapie im August 2018

What is the role of adjuvant systemic therapy in patients with resected stage II and stage III melanoma?

Evidence summary	Level	References
Combination dabrafenib and trametinib treatment for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC BRAF V600E/K melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.47; P<0.001).	II	[2]
Nivolumab for one year in resected IIIB, IIIC, IV melanoma improves RFS compared to ipilimumab (10mg/kg) (HR 0.65; P<0.001).	II	[3]
Pembrolizumab for one year in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS compared to placebo (HR 0.57; P<0.001).	II	[17]
Ipilimumab (10mg/kg for 4 doses followed by 3 monthly maintenance treatment for 3 years) in resected IIIA (nodal deposit >1mm diameter), IIIB, IIIC melanoma improves RFS (HR 0.76, P<0.001) and OS (HR 0.72; P=0.001) compared to placebo.	II	[5]
Adjuvant IFN- α in resected stage II, III melanoma improves RFS (HR 0.83; P<0.00001) and overall survival (HR 0.91; P=0.003) compared to observation.	I	[9]

Evidence-based recommendation?	Grade
Outside of a clinical trial adjuvant systemic therapy is not recommended for patients with resected stage II melanoma.	C

Is adjuvant radiotherapy of value following resection of involved lymph nodes?

Evidence summary	Level	References
Adjuvant RT following therapeutic lymph node dissection decreased the risk of locoregional recurrence but did not improve survival compared with surgery alone.	II	[1]
Adjuvant RT following therapeutic lymph node dissection increased late toxicity, especially soft tissue fibrosis in the treated lymph node basin and leg oedema after groin irradiation.	II	[2]

Evidence-based recommendation?	Grade
Adjuvant RT following regional lymph node dissection may be considered following histopathological identification of high risk features if potentially effective systemic therapy is not available.	B

Practice point?

Patients at high risk of locoregional recurrence are also at high risk of distant metastases. The decision to recommend adjuvant RT should be made in a multidisciplinary forum where all options for further local and systemic therapy are addressed. In particular, the role of local treatments including adjuvant RT is changing rapidly as effective systemic therapies become available.

Practice point?

Adjuvant RT may be considered also for (i) positive margins (ii) after therapeutic dissection where further surgical clearance is not feasible (eg parotid) and (iii) further recurrence after surgery.

How should melanoma in children be managed?

Practice point?

All facets of melanoma treatment and follow-up in adults may be integrated into the treatment and follow-up of children. Parents may be assured that survival in children is at least equivalent and probably better than it is in adults with the same stage of disease.

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2018 [2].

AWMF, DKG, DKH

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 3.3. Last Updated: 07.2020

Zielsetzung/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. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Updates:

Oktober 2019 – Version 3.2: Komplette Überarbeitung des Kapitels zur adjuvanten Therapie im Rahmen eines Amendments (siehe Einleitung).

Juli 2020 – Version 3.3: Ausschließlich redaktionelle Korrekturen nach umfangreichem Lektorat.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Das Kapitel 6.4: Adjuvante medikamentöse Therapie wurde neu strukturiert. Dazu wurden neue Schlüsselfragen definiert, die nicht mehr die einzelnen Substanzen expliziert thematisierten, sondern klinische Indikationssituationen (adjuvante Therapie im Stadium II, im Stadium III und im Stadium IV(NED)). Zudem wurde eine Schlüsselfrage zur Lebensqualität in der adjuvanten Therapie aufgenommen. Die Schlüsselfragen wurden bei Präsenztreffen der Mandatsträger im Januar 2018 konsentiert. Basierend auf diesen Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für diese Indikationssituation definiert und die Literatursuche durchgeführt.
- 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% Nachbeobachtungsrate)
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

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.3 Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.3. Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
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, • Lymphogenes Rezidiv 	
Level of Evidence 1b	De-Novo-Recherche: [370-383]	
	Konsensstärke: 76%	

6.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8-2,5 Gy/Woche) erfolgen.	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [370-378]	
	Konsensstärke: 100%	

6.28.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [370-383]	
	Konsensstärke: 100%	

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

6.29.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	In der adjuvanten Therapie ist der relevante Endpunkt für eine Nutzenbewertung das Gesamtüberleben.	
	Konsensstärke: 85,7 %	

6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

6.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [387, 388]	
	Konsensstärke: 93,8 %	

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-395]	
	Konsensstärke: 93,8 %	

6.32.	Konsensusbasiertes Statement	geprüft 2019
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: 100,0 %	

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-394, 396]	
	Konsensstärke: 89,5 %	

6.4.2. Adjuvante Therapie im Stadium III/IV (NED)

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [407, 408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [409]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (NED) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

6.38.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence 1b	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Studien zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha publiziert worden. Dabei berichteten die meisten Studien über eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie. Nach Beendigung der Therapie erreicht die Lebensqualität i.d.R. wieder den Ausgangswert. Für Ipilimumab zeigte sich trotz vieler Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo.	
	De-novo-Recherche: [421-432]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Referenzen

370. Agrawal S, Kane 3rd JM, 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):5836-5844.
371. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiation Oncology* 2011;6:12.
372. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42(5):2206-2210.
373. Gojkovič-Horvat A, Jančar B, Blas M, Zumer B, Karner K, Hočevar M, et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):310-316.
374. Hamming-Vrieze O, Balm AJM, Heemsbergen WD, Hooft van Huysduynen T, Rasch CRN. Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(8):795-800.
375. Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, Shannon KF, Clark JR, Gao K, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3022-3027.
376. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, Gebiski VJ, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997;19(7):589-594.
377. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000;7(8):554-559.
378. Strojan P, Jančar B, Čemažar M, Perme MP, Hočevar M. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1039-1045.
379. Barbour S, Smithers BM, Allan C, Bayley G, Thomas J, Foote M, et al. Patterns of recurrence in patients with stage IIIB/C cutaneous melanoma of the head and neck following surgery with and without adjuvant radiation therapy: is isolated regional recurrence salvageable? *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4052-4059.
380. Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016;26(6):595-603.
381. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049-1060.
382. Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, Kirwan J, Morris CG, Werning JW. Surgery and adjuvant radiotherapy cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol* 2013;34(4):320-322.
383. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, Thomas J, Meakin J, Smithers BM, et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(4):702-708.
387. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>

388. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
389. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
390. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
391. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
392. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
393. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>
394. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
395. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
396. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
407. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-1801.
408. 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;377:1824-1835.
409. 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;377:1813-1823.
421. Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-66.
422. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
423. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2666-2673.
424. Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW. Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer* 2006;94(4):492-498.
425. Egger ME, Kimbrough CW, Stromberg AJ, Quillo AR, Martin 2nd RCG, Scoggins CR, et al. Melanoma patient-reported quality of life outcomes following sentinel lymph node biopsy, completion lymphadenectomy, and adjuvant interferon: results from the Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3):1019-1025.
426. Gjørup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85: 122-132.
427. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, Haluska FG, Atkins MA, Ruckdeschel JC, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1311-1318.
428. Mueller T, Voigt W. Fermented wheat germ extract – nutritional supplement or anticancer drug? *Nutr J* 2011;10:89.
429. Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kuřak E, Van Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, et al. Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 2005;28(3):172-178.
430. Reuter K, Albrecht K, Seelig H, Meiss F, Mauch C, Kreuzberg N, et al. Health-related quality of life, fatigue, and depression under low-dose IFN- α therapy in melanoma patients. *J Immunother* 2014;37(9):461-467.
431. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004;13(8):526-536.

432. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon- α treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother* 2011;34(4):403-408.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [6] (siehe auch: 3-year scoping report [5,6].

SIGN

Cutaneous melanoma: a national clinical guideline

Zielsetzung/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

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. (Die Gültigkeit der Leitlinie wurde auf 3 Jahre festgelegt)

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
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	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>

7 Adjuvant treatment of stage II and III melanoma

7.1 ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR RESECTED STAGE III MELANOMA

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

R 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.

Recommendations

7.2 IMMUNOTHERAPY

7.2.1 INTERFERON

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.

1++

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

A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.

2019 - How does this potentially change current recommendations?

SIGN recommends nivolumab monotherapy or ipilimumab/nivolumab combination therapy are recommended for patients with unresectable stage IIIC and IV melanoma.

As above, SIGN could consider adding nivolumab for the treatment of completely resected melanoma in adults with lymph node involvement or metastatic disease.

7.3 IMMUNOSUPPRESSION

Numerous studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma incidence. A poor-quality systematic review of population studies found that compared to the general population, there is a 2.4-fold (95% CI, 2.0 to 2.9) increased incidence of melanoma after transplantation.¹⁵² A meta-analysis also found that inflammatory bowel disease was associated with a 37% increased risk of melanomas compared to the general population.¹⁵³ In addition, cohort studies have shown that patients with HIV have an increased risk of melanoma (standardized rate ratio of 2.6 (95% CI, 1.9 to 3.6),¹⁵⁴ patients with a history of non-Hodgkin lymphoma (NHL) have a risk of subsequent melanoma that is increased 1.8 to 2.4 times,¹⁵⁵ and patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) have an increased risk of 2.3 to 3.1 times that of controls.¹⁵⁶

1-
2++
2+

Although iatrogenic immunosuppression has been associated with increased risk of malignancy there is little data that is specific to melanoma. A population-based cohort study found that patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors had an increased risk of melanoma compared with patients with rheumatoid arthritis not treated with TNF inhibitors (HR 1.5, 95% confidence interval 1.0 to 2.2).¹⁵⁷ A case-control study found that the use of TNF-alpha antagonists was independently associated with an increased melanoma risk in patients with inflammatory bowel disease (OR 1.9, 95% CI, 1.1 to 3.3)¹⁵⁸ however, in a second cohort, the adjusted odds ratio was non-significant (OR 1.3, 95% CI, 0.6 to 2.7).¹⁵⁹

2-

Several studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma prognosis. A retrospective review of immunosuppressed transplant patients found that those with thick melanoma (>3 mm) had a significantly poorer melanoma cause-specific survival rate.¹⁶⁰ A second retrospective review found that the outcome for post-transplant patients with melanoma was significantly worse for those with tumours of Breslow thickness >2 mm.¹⁶¹ A further retrospective review found that patients taking immunosuppressants at the time of diagnosis of melanoma had a higher mortality than controls (42% v 23%, p=0.01) suggesting that immunosuppressive therapy may be associated with a more aggressive disease course.¹⁶² There is limited data on the prognosis for patients who were diagnosed with melanoma before having a transplant.¹⁵²

3
2++

A case-series has described the spontaneous regression of advanced melanoma in patients on long-term azathioprine for autoimmune disease on withdrawal of the immunosuppression.¹⁶³

3

✓ All patients with melanoma and a history of immunosuppression should have an MDT approach to care and minimising the immunosuppressive therapy should be considered where possible.

Referenzen aus Leitlinien

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

- 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.
- 148 Cameron DA, Cornbleet 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.
- 149 Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruitter 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.
- 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.
- 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.
- 152 Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan A-W. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Res* 2014;3:10.
- 153 Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):210-8.
- 154 Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
- 155 Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87(10):991-1003.
- 156 Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(4):339-56.
- 157 Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016;352:i262.
- 158 Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-9 e1.
- 159 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311(23):2406-13.
- 160 Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011;147(7):790-6.
- 161 Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008;8(9):1891-900.
- 162 Frankenthaler A, Sullivan RJ, Wang W, Renzi S, Seery V, Lee MY, et al. Impact of concomitant immunosuppression on the presentation and prognosis of patients with melanoma. *Melanoma Res* 2010;20(6):496-500.
- 163 Dillon P, Thomas N, Sharpless N, Collichio F. Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27(4):1127-32.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews Reviews (Issue 2 of 12, February 2022) am 08.02.2022

#	Suchfrage
1	[mh Melanoma]
2	melanom*:ti,ab,kw
3	(skin* OR cutaneous):ti AND (neoplas* OR tum*r* OR sarcoma* OR cancer* OR malignant):ti
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 08.02.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	melanoma/TH[mh]
2	melanom*[tiab]
3	("skin*" [Ti] OR "cutaneous" [Ti]) AND ("tumor" [Ti] OR "tumors" [Ti] OR "tumour*" [Ti] OR "carcinoma*" [Ti] OR "neoplas*" [Ti] OR "sarcoma*" [Ti] OR "cancer*" [Ti] OR "malignant" [Ti])
4	#2 OR #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR

#	Suchfrage
	standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 08.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Melanoma[mh]
2	Melanom*[tiab]
3	("skin*[Ti] OR "cutaneous"[Ti]) AND ("tumor"[Ti] OR "tumors"[Ti] OR "tumour*[Ti] OR "carcinoma*[Ti] OR "neoplas*[Ti] OR "sarcoma*[Ti] OR "cancer*[Ti] OR "malignant"[Ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Christofyllakis K, Pfohler C, Bewarder M, Muller CSL, Thurner L, Rixecker T, et al.** Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;10:637161.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. 07.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2018. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
3. **Lorenzi M, Arndorfer S, Aguiar-Ibanez R, Scherrer E, Liu FX, Krepler C.** An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess* 2019;8(1):135-145.
4. **Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
5. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: a national clinical guideline [online]. 09.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 09.02.2022]. (Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: literature published since SIGN 146 was published in 2017 [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1652/sign-146-scoping-report.pdf>.
7. **Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al.** Systemic therapy for melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947-3970.
8. **Sharma R, Koruth R, Kanters S, Druyts E, Tarhini A.** Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma. *J Comp Eff Res* 2019;8(16):1349-1363.
9. **Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S.** Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21(1):3.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Tabelle 1: Patient characteristics in randomized controlled trials included in network meta-analyses (Toor K et al., 2021 [9].)

Trial ID	Intervention	N	Median age, years (range)	Male, n (%)	Race, n (%)		
					Caucasian	Asian	Hispanic
ECOG 1697 ¹	IFN alfa-2b (high-dose)	581	52 (10-85)	336 (58)	547 (94)	0	4 (1)
	Observation	569	52 (19-81)	320 (56)	536 (94)	2 (< 1)	4 (1)
Scottish Study ²	IFN alfa-2b (low-dose)	47	NR	NR	NR	NR	NR
	Observation	49	NR	NR	NR	NR	NR
WHO Melanoma Programme Trial 16 ³	IFN alfa-2b (low-dose)	225	NR	131 (58)	NR	NR	NR
	Observation	219	NR	114 (52)	NR	NR	NR
EORTC 18071 ⁴	Ipilimumab	475	51 (20-84) ^a	296 (62)	470 (99)	1 (< 1)	NR
	Placebo	476	52 (18-78) ^a	293 (62)	476 (100)	0	NR
EORTC 18952 ⁵	IFN alfa-2b (high-dose/13 months)	553	49 (17-74)	312 (56)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (low-dose/15 months)	556	50 (16-75)	308 (55)	NR	NR	NR
	Observation	279	47 (20-75)	152 (54)	NR	NR	NR
EORTC 18991 ⁶	PEG IFN alfa-2b	627	50 (19-70)	366 (58)	NR	NR	NR
	Observation	629	50 (18-70)	367 (58)	NR	NR	NR
KEYNOTE-054 ^{7,8}	Pembrolizumab	514	54 (19-83)	324 (63)	NR	NR	NR
	Placebo	505	54 (19-83)	304 (60)	NR	NR	NR
S0008 ⁹	IFN alfa-2b (high-dose)	203	48 (12-73)	141 (69)	195 (96)	NR	NR
	Other chemotherapy	199	46 (10-74)	141 (71)	190 (95)	NR	NR
Garbe et al. (2008; DeCOG) ¹⁰	IFN alfa-2a (low-dose)	146	NR	92 (63)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2a + dacarbazine	148	NR	93 (63)	NR	NR	NR
	Observation	147	NR	85 (58)	NR	NR	NR
COMBI-AD ¹¹	Dabrafenib + trametinib	435	50 (18-89)	244 (56)	NR	NR	NR
	Placebo	432	51 (20-85)	239 (55)	NR	NR	NR
AIM HIGH Study ¹²	IFN alfa-2a (low-dose)	338	51 (16-79) ^a	191 (56)	NR	NR	NR
	Observation	336	52 (15-85) ^a	190 (57)	NR	NR	NR
Nordic IFN Trial ¹³	IFN alfa-2b (1 year)	285	53 (18-73)	177 (62)	-	-	-

	IFN alfa-2b (2 years)	286	51 (22-77)	183 (64)	-	-	-
	Observation	284	51 (18-76)	167 (59)	-	-	-
Kim et al. (2009) ¹⁴	Cisplatin, vinblastine, dacarbazine, IFN alfa-2b, interleukin-2	71	NR	44 (62)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (high-dose)	33	NR	17 (52)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (low-dose)	33	NR	19 (58)	NR	NR	NR
ECOG 1690 ¹⁵	IFN alfa-2b (low-dose)	215	NR	147 (68)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (high-dose)	215	NR	128 (60)	NR	NR	NR
	Observation	212	NR	140 (66)	NR	NR	NR
ECOG 1684 ¹⁶	IFN alfa-2b (high-dose)	143	NR	90 (63)	NR	NR	NR
	Observation	137	NR	79 (58)	NR	NR	NR
EORTC 18871 ¹⁷	rIFN alfa-2b	240	52 (14-84)	127 (53)	NR	NR	NR
	Observation	244	52 (14-84)	138 (57)	NR	NR	NR
Stadler et al. (2006) ¹⁸	Dacarbazine + natural human IFN alfa	128	53 (25-86) ^a	73 (57)	NR	NR	NR
	Observation	124	54 (23-82) ^a	69 (56)	NR	NR	NR
E1609 ¹⁹	Ipilimumab (high-dose)	406	54 (19-80)	NR (63)	NR	NR	NR
	Ipilimumab (low-dose)	367	55 (19-80)	NR (67)	NR	NR	NR
CheckMate 238 ^{20,21}	Nivolumab	452	56 (19-83)	258 (57)	NR	NR	NR
	Ipilimumab	453	54 (18-86)	269 (59)	NR	NR	NR

^a mean age

Tabelle 2: *Cochrane risk of bias assessment of randomized controlled trials included in the feasibility assessment (Toor K et al., 2021 [9].)*

Trial ID	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
ECOG 1697 ¹	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
Scottish Study ²	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
WHO Melanoma Programme Trial 16 ³	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18071 ⁴	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
EORTC 18952 ⁵	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
EORTC 18991 ⁶	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE-054 ^{7,8}	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
S0008 ⁹	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Garbe et al. (2008; DeCOG) ¹⁰	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
COMBI-AD ¹¹	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AIM HIGH Study ¹²	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Low risk	Low risk
Nordic IFN Trial ¹³	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Kim et al. (2009) ¹⁴	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
ECOG 1690 ¹⁵	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
ECOG 1684 ¹⁶	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18871 ¹⁷	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Stadler et al. (2006) ¹⁸	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
E1609 ¹⁹	Unclear risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
CheckMate 238 ^{20,21}	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Tabelle 3: Demographics and characteristics of patients at baseline (Christofyllakis K et al., 2021 [1].)

Trial	Substance	Patients enrolled (n)	Gender		IIC	IIIA	Stage		IV	BRAF mutation (n)
			male	female			IIIB	IIIC		
IMMUNED	Nivolumab + Ipilimumab	56	31 (55 %)	25 (45 %)	-	-	-	-	56	27 (48 %)
	Nivolumab	59	31 (53 %)	28 (47 %)	-	-	-	-	59	27 (46 %)
	Placebo	52	33 (63 %)	19 (37 %)	-	-	-	-	52	21 (40 %)
EORC-18071	Ipilimumab	475	296 (62 %)	179 (38 %)	-	98 (21 %)	213 (38 %)	164 (41 %)	-	-
	Placebo	476	293 (62 %)	183 (38 %)	-	98 (21 %)	182 (38 %)	196 (41 %)	-	-
COMBI-AD	Dabrafenib + Trametinib	438	195 (45 %)	243 (55 %)	-	83 (19 %)	169 (39 %)	181 (41 %)	-	438 (100 %)
	Placebo	432	193 (45 %)	239 (55 %)	-	71 (16 %)	187 (43 %)	166 (38 %)	-	438 (100 %)
BRIM8	Vemurafenib	157	84 (54 %)	73 (46 %)	15 (10 %)	36 (23 %)	106 (68 %)	-	-	157 (100 %)
Cohort I	Placebo	157	88 (56 %)	69 (44 %)	12 (8 %)	39 (25 %)	106 (68 %)	-	-	157 (100 %)
BRIM8	Vemurafenib	93	52 (56 %)	41 (44 %)	-	-	-	93 (100 %)	-	93 (100 %)
Cohort II	Placebo	91	59 (65 %)	32 (35 %)	-	-	-	91 (100 %)	-	91 (100 %)
EORTC-1325	Pembrolizumab	514	324 (63 %)	190 (37 %)	-	80 (16 %)	237 (46 %)	197 (38 %)	-	245 (48 %)
	Placebo	505	304 (60 %)	201 (40 %)	-	80 (16 %)	230 (45 %)	195 (39 %)	-	262 (52 %)

Tabelle 4: Adverse events characteristics (Christofyllakis K et al., 2021 [1].)

Trial	Substance	Evaluated patients (n)	Adverse events	Grade I-II	Grade III-IV	Patients discontinuing treatment	Deaths
IMMUNED	Nivolumab + Ipilimumab	55	55 (100 %)	-	45 (82 %)	34 (62 %)	1 (not drug related)
	Nivolumab Placebo	56	54 (96 %)	-	23 (41 %)	7 (13 %)	2 (not drug related)
EORC-18071	Ipilimumab	471	465 (98 %)	205 (44 %)	254 (54 %)	245 (52 %)	6 (1 %) (5 drug-related)
	Placebo	51	49 (96 %)	-	13 (25 %)	1 (2 %)	0
COMBI-AD	Dabrafenib + Trametinib	474	432 (91 %)	307 (65 %)	124 (26 %)	20 (4 %)	6 (1 %) (0 drug-related)
	Placebo	435	422 (97 %)	-	180 (41 %)	114 (26 %)	1 (drug related)
BRIM8	Vemurafenib	432	380 (88 %)	-	61 (14 %)	12 (3 %)	0
	Placebo	247	245 (99 %)	104 (42 %)	141 (59 %)	49 (20 %)	1 (not drug related)
EORTC-1325	Pembrolizumab	247	219 (89 %)	182 (74 %)	37 (15 %)	5 (2 %)	0
	Placebo	509	475 (93 %)	-	161 (32 %)	70 (14 %)	3 (1 treatment related (myositis))
	Placebo	502	453 (90 %)	-	93 (19 %)	11 (2 %)	0

Tabelle 5: List of publications and key trial characteristics, arranged by trial (Lorenzi M et al., 2019 [3].)

Trial ID	Phase	Multi-center	Age (years)	Disease stage	Performance Score	Principal publication	Subsequent publications
BRIM-8*	III	Yes	≥ 18	IIC-IIIC	ECOG 0-1	Maio et al. ¹⁴	Lewis et al. ¹³
Caraceni 1998	-	-	18-70	IIIB	Karnofsky 100	Caraceni et al. ²⁴	-
CheckMate 238*	III	Yes	≥ 15	IIIB-IV	ECOG 0-1	Weber et al. ¹⁰	Weber et al. ²⁵
COMBI-AD	III	Yes	≥ 18	IIIA-IIIC	ECOG 0-1	Long et al. ²⁶	Hauschild et al. ²⁷
EORTC 18071	III	Yes	≥ 18	IIIA-IIIC	ECOG 0-1	Eggermont et al. ⁹	Coens et al. ²⁸ Eggermont et al. ²⁹ Eggermont et al. ³⁰
EORTC 18952	III	Yes	18-70	IIB-IIIC	-	Eggermont et al. ³¹	Eggermont et al. ³²
EORTC 18991	III	Yes	18-70	III	ECOG 0-1	Eggermont et al. ³³	Fusi et al. ³⁴ Bottomley et al. ³⁵ Eggermont et al. ³⁶ Herndon et al. ³⁷
KEYNOTE 054	III	Yes	≥ 18	III	ECOG 0-1	Eggermont et al. ¹¹	-
Lian 2013	II	No	≥ 18	II-III	ECOG 0-1	Lian et al. ³⁸	-
Nordic IFN trial*	III	Yes	≥ 18	IIB-III	ECOG 0-1	Hansson et al. ³⁹	Vihinen et al. ⁴⁰
SWOG S0008	II	Yes	≥ 18	IIIA-IIIC	Zubrod 0-1	Flaherty et al. ⁴¹	-
WHO MPT 16	II	Yes	18-70	III	-	Cascinelli et al. ⁴²	-

*denotes trials that provide stage III sub-group data

Tabelle 6: Cochrane risk of bias assessment of randomized controlled trials (Lorenzi M et al., 2019 [3].)

Trial	Random sequence	Allocation concealment	Blinding of participants	Blinding of outcomes	Attrition	Selective reporting	Other sources
BRIM-8	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Caraceni 1998	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
WHO MPT 16	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18952	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18991	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18071	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SWOG S0008	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Nordic IFN trial	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lian 2013	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE 054	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
COMBI-AD	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CheckMate 238	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo