

**Pembrolizumab** (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie,  $\geq 12$  Jahre)

Beschluss vom: 19. Januar 2023  
In Kraft getreten am: 19. Januar 2023  
BAnz AT 24.02.2023 B1

gültig bis: unbefristet

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

Studie KEYNOTE 716: Pembrolizumab vs. Placebo <sup>1, 2</sup>

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) <sup>a</sup>
<b>Gesamtmortalität <sup>b</sup></b>					
	487	25 (5,1) <sup>c</sup>	489	30 (6,1) <sup>c</sup>	0,84 [0,50; 1,40] 0,533 <sup>c</sup>

**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) <sup>a</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate <sup>d</sup>	487	95 (19,5)	489	139 (28,4)	0,69 [0,55; 0,86] 0,001 <sup>c</sup>
lokales Rezidiv	487	24 (4,9)	489	26 (5,3)	– <sup>f</sup>
regionäres Rezidiv	487	15 (3,1)	489	24 (4,9)	– <sup>f</sup>
lokoregionäres Rezidiv	487	7 (1,4)	489	6 (1,2)	– <sup>f</sup>
Fernmetastasierung	487	41 (8,4)	489	71 (14,5)	– <sup>f</sup>
loko-regionäres Rezidiv und Fernmetastasierung <sup>e</sup>	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– <sup>f</sup>

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

<sup>2</sup> Datenschnitt 04.01.2022

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) <sup>a</sup>
Tod ohne Rezidiv	487	4 (0,8)	489	6 (1,2)	– <sup>f</sup>
Rezidivfreies Überleben	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) <sup>a</sup>
	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 <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Krankheitssymptomatik</b>							
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>h</sup></b>							
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]

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N <sup>g</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
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]
<b>Gesundheitszustand</b>							
<b>EQ-5D VAS<sup>i</sup></b>							
	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 <sup>§</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N <sup>§</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30<sup>i</sup></b>							
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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	483	462 (95,7)	486	445 (91,6)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>j</sup></b>					
	483	103 (21,3)	486	94 (19,3)	1,10 [0,86; 1,42] 0,533 <sup>c</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>j</sup></b>					
	483	137 (28,4)	486	97 (20,0)	1,42 [1,13; 1,78] 0,002 <sup>c</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>j</sup></b>					
	483	83 (17,2)	486	22 (4,5)	3,80 [2,41; 5,97] < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte SUE <sup>j, k</sup>	483	36 (7,5)	486	4 (0,8)	9,06 [3,25; 25,25] < 0,001 <sup>c</sup>
Immunvermittelte schwere UE <sup>j, k</sup>	483	51 (10,6)	486	6 (1,2)	8,55 [3,71; 19,74] < 0,001 <sup>c</sup>
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	483	10 (2,1)	486	0 (0)	21,13 [1,24; 359,58] 0,001 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	483	23 (4,8)	486	1 (0,2)	23,14 [3,14; 170,69] < 0,001 <sup>c</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	483	11 (2,3)	486	2 (0,4)	5,53 [1,23; 24,84] 0,012 <sup>c</sup>

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) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE) <sup>i</sup>	483	15 (3,1)	486	3 (0,6)	5,03 [1,47; 17,27] 0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG

<sup>d</sup> Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

<sup>e</sup> sowohl lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasierung, diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen

<sup>f</sup> 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.

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

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

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

<sup>j</sup> Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.

<sup>k</sup> 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.

### 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](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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>	

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.

<sup>3</sup> 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.