



IQWiG-Berichte – Nr. 1448

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-72
Version: 1.1
Stand: 06.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-72

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Depke
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Pembrolizumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT03553836

Keywords

Pembrolizumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT03553836

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0	3
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab 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.

Da eine Bewertung des Anwendungsgebietes adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen bereits in einem früheren Verfahren stattgefunden hat [1], bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung nicht auf dieses Anwendungsgebiet.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹).

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 06.12.2022 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28.10.2022. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Im Abschnitt I Anhang B.3.3 wurde 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.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis.....	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung	I.12
I 3 Fragestellung 1: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.....	I.14
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.14
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.15
I 4 Fragestellung 2: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	I.16
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 5 Fragestellung 3: adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	I.18
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.18
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.18
I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
I 7 Literatur	I.20
I Anhang A Suchstrategien	I.22
I Anhang B Bewertung der Studie KEYNOTE 716	I.23
I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie	I.23
I Anhang B.2 Studien- und Patientencharakteristika	I.23
I Anhang B.3 Ergebnisse	I.37
I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	I.37
I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial	I.39
I Anhang B.3.3 Ergebnisse.....	I.41
I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I Anhang B.4 Zusammenfassung.....	I.48
I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt rezidivfreies Überleben..	I.50
I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	I.50

I Anhang B.7	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	I.59
I Anhang C	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.62

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.12
Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.24
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.26
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.30
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.31
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.33
Tabelle 12: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (Studie KEYNOTE 716).....	I.35
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.36
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.38
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.40
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.42
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.44
Tabelle 18: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.48
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.51
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.54
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.55
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo..	I.56
Tabelle 23: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....	I.59

Tabelle 24: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....I.60

Tabelle 25: Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.....I.61

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	I.50

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMFS	fernmetastasenfreies Überleben
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NPM	neue primäre Melanome
OS	Gesamtüberleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	rezidivfreies Überleben
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analog-Skala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
3	adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Laut G-BA steht der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zur Verfügung, so dass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte. Sofern Interferon alfa zur Verfügung steht, ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. c. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

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

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

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

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellung 3). Für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellungen 1 und 2) weicht er von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass der Wirkstoff Interferon alfa-2a bereits seit 15.10.2020 außer Vertriebs sei und der Wirkstoff Interferon alfa-2b am 15.10.2021 ebenfalls vom Markt genommen worden sei [2,3]. Somit stehe Interferon alfa nicht mehr in der Versorgung zur Verfügung und beobachtendes Abwarten sei die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

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

Fragestellungen des pU

Der pU bearbeitet in seinem Dossier die Fragestellungen 1 und 2 (Erwachsene [Fragestellung 1] sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren [Fragestellung 2] mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion) gemeinsam. Dies bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren im zu bewertenden Anwendungsgebiet ohnehin keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt I 4).

I 3 Fragestellung 1: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 22.05.2022)
- bibliografische Recherchen zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.08.2022),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT KEYNOTE 716 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo in seinen Studienpool einschließt und für die Bewertung heranzieht.

Die RCT KEYNOTE 716 wird nicht für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 716

Die Studie KEYNOTE 716 ist eine laufende RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen die vollständige Resektion eines Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC] [4]) innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 716 ist der Einsatz von Immuntherapien außer der Prüflintervention nicht erlaubt (vgl. Tabelle 8). Somit können die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht mit Interferon alfa behandelt werden. Zwar ist die Placebogabe in Verbindung mit der in der Studie durchgeführten engmaschigen

Überwachung der Patientinnen und Patienten mittels körperlicher und bildgebender Untersuchungen eine hinreichende Annäherung an ein beobachtendes Abwarten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I Anhang B.2). Allerdings ist durch die fehlende Möglichkeit zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Interferon alfa eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten nicht möglich. Vielmehr werden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Placebo, gegebenenfalls zusätzlich mit unterstützender Begleitmedikation, behandelt. Auch den Angaben zur Begleitmedikation im Studienbericht lässt sich entnehmen, dass Interferon alfa in der Studie nicht eingesetzt wurde. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie KEYNOTE 716 nicht adäquat umgesetzt. Eine ergänzende Darstellung der Studie KEYNOTE 716 und der Ergebnisse findet sich in Abschnitt I Anhang B.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 22.05.2022)
- bibliografische Recherchen zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.08.2022),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU betrachtet die Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion nicht als gesonderte Teilpopulation, sondern gemeinsam mit den Erwachsenen mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (vgl. Abschnitt I 2) und zieht deshalb auch für die in dieser Fragestellung betrachteten Patientinnen und Patienten die Studie KEYNOTE 716 heran.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 716

Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion der Studie KEYNOTE 716 findet sich in Abschnitt I 3.1 und in I Anhang B.

Laut Studienprotokoll war der Einschluss von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in die Studie möglich. Pro Behandlungsarm wurde jedoch nur jeweils eine Person unter 18 Jahren eingeschlossen (siehe Tabelle 10). Eine gesonderte Auswertung dieser Teilpopulation liegt nicht vor und wäre aufgrund der geringen Patientenzahl auch nicht sinnvoll. Somit liegen keine relevanten Daten für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 3: adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 22.05.2022)
- bibliografische Recherchen zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 10.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.08.2022),
Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU führt eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit Pembrolizumab durch und identifiziert auch dabei keine relevante Studie. Die Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen wurde nicht überprüft.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit Verweis auf die erteilte Zulassung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
3	adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Laut G-BA steht der Wirkstoff Interferon alfa in absehbarer Zeit ggf. nicht mehr zur Verfügung, sodass eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich sein könnte. Sofern Interferon alfa zur Verfügung steht, ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. c. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 7 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-29_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. 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 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec_153944_de.pdf.
3. Informationsstelle für Arzneispezialitäten. IFA-Auftragsbestätigung zur außer Vertriebnahme von IntronA. 2021.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(6): 472-492. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>.
5. Merck. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V01MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2018.
6. Merck. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V02MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2021.
7. Merck. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V03MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2022.
8. Merck Sharp and Dohme. Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716) [online]. 2018 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35.
9. Merck Sharp and Dohme. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716) [online]. 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553836>.

10. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol* 2020; 16(3): 4429-4438. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2019-0666>.
11. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399(10336): 1718-1729.
12. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2022.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Langversion 3.3. AWMF Registernummer: 032/024OL- Juli [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
14. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1884-1901. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] melanoma AND AREA[InterventionSearch] (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
melanoma AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
melanoma AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)

I Anhang B Bewertung der Studie KEYNOTE 716

I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie

In seinem Dossier hat der pU für die Fragestellungen 1 und 2 die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 716	ja	ja	nein	ja [5-7]	ja [8,9]	ja [10,11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I Anhang B.2 Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 716	RCT, doppelblind ^b , parallel	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren ^c und Erwachsene mit einem kutanen Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC ^d nach vollständiger Resektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Hinweis auf eine regionale oder fernmetastasierende Erkrankung ▪ ECOG-PS \leq 1^e 	Teil 1: Pembrolizumab (N = 487) Placebo (N = 489) Teil 2 ^f : erneute Pembrolizumab-Therapie für Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm (N = 4) Pembrolizumab-Therapie für Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm (N = 49)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 17 Zyklen ^g oder bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität, Therapieabbruch aufgrund ärztlicher Entscheidung oder aufseiten der Patientinnen / Patienten, Noncompliance der Patientinnen / Patienten oder Auftreten interkurrenter Erkrankungen Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	141 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 09/2018–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 04.12.2020 (präspezifizierte Interimsanalyse I zum RFS) ▪ 21.06.2021 (präspezifizierte Interimsanalyse II; finale RFS-Analyse) ▪ 04.01.2022 (präspezifizierte Interimsanalyse III zum DMFS) 	primär: RFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll können die Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab- bzw. Placeboarm nach Auftreten eines Rezidivs unter bestimmten Voraussetzungen in einem unverblindeten zweiten Teil der Studie (erneut) Pembrolizumab erhalten (Teil 2).</p> <p>c. Der Einschluss von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren war gemäß Einschlusskriterien möglich, jedoch wurden nur 2 Patientinnen und Patienten < 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Daher ist die Studie für die Population der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion nicht relevant (siehe Abschnitt I 4).</p> <p>d. nach AJCC-Klassifikation Version 8 [4]</p> <p>e. für Kinder und Jugendliche abweichend Lansky- bzw. Karnofsky-Leistungsstatus ≥ 50</p> <p>f. Der Teil der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Bezieht sich auf Teil 1, in Teil 2 konnten die Patientinnen und Patienten erneut bzw. erstmals mit Pembrolizumab behandelt werden. Bei resezierbarem Rezidiv wurde wie in Teil 1 mit 17 Zyklen Pembrolizumab nach vollständiger Resektion behandelt. Bei nicht resezierbarem Rezidiv oder nicht resezierbaren Fernmetastasen konnte die Zahl der Zyklen auf bis zu 35 erhöht werden.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 11 beschrieben.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DMFS: fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-free Survival); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab i. v. alle 3 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene: 200 mg ▪ Kinder und Jugendliche: 2 mg/kg Körpergewicht (maximal 200 mg) 	Placebo i. v. alle 3 Wochen
Therapieanpassungen: Pembrolizumab: Therapieunterbrechungen bis hin zum Therapieabbruch aufgrund von immunvermittelten oder infusionsbedingten UEs waren erlaubt, Therapieunterbrechungen bis 3 Wochen auch aus Gründen ohne Bezug zur Studienmedikation		
Erforderliche Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständige Resektion des malignen Melanoms inklusive Biopsie des Wächterlymphknotens^b 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche andere Behandlung des Melanoms ▪ PD-1-, PD-L1- und PD-L2-Inhibitoren sowie weitere Wirkstoffe, die auf einen anderen stimulierenden oder koinhibitorischen Rezeptor gerichtet sind (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137) ▪ regelmäßig eingenommene Immunsuppressiva einschließlich systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent 		
Weitere nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapie, andere Immuntherapien oder Biologika-Therapie ▪ Strahlentherapie 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle nicht ausgeschlossenen supportiven Behandlungen ▪ Kortikosteroide und andere antiinflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung immunvermittelter UEs ▪ Diphenhydramin 50 mg oder Antihistaminikum-Äquivalent und Paracetamol 500–1000 mg oder Analgetikum-Äquivalent als Prämedikation zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen 		
a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie. b. Die Resektion sollte innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt worden sein. CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; i. v.: intravenös; OX-40: entspricht Cluster of Differentiation 134; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie KEYNOTE 716 ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen die vollständige Resektion eines Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC] [4]) innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten durfte zu Studienbeginn kein

Hinweis auf eine regionale oder fernmetastasierende Erkrankung bestehen und sie mussten einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 für Erwachsene bzw. einem Lansky- bzw. Karnofsky-Leistungsstatus ≥ 50 für Kinder und Jugendliche, aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 976 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 487) oder Placebo (N = 489) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach T-Klassifikation des Tumorstadiums gemäß AJCC Version 8 (T3b [$> 2,0$ – $4,0$ mm mit Ulzeration], T4a [$> 4,0$ mm ohne Ulzeration], T4b [$> 4,0$ mm mit Ulzeration]) sowie einem eigenen Stratum für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren.

Die Studie KEYNOTE 716 gliedert sich in 2 Teile. Teil 1 umfasst die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Option in Teil 2 der Studie überzutreten und mit Pembrolizumab behandelt zu werden. Vollständige Auswertungen zu relevanten Endpunkten liegen für Teil 1 der Studie vor und werden im Folgenden dargestellt. Für Teil 2 der Studie legt der pU ergänzend Daten zu UEs vor.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [12], die die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms auf einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr begrenzt. Abweichend erfolgte die Behandlung in der Studie KEYNOTE 716 für 17 Zyklen à 3 Wochen, was, z. B. aufgrund von Therapieunterbrechungen, zu Behandlungsdauern von > 1 Jahr führen konnte (vgl. die maximale Behandlungsdauer in Tabelle 11). Aus dem Studienbericht geht hervor, dass 52 Patientinnen und Patienten (11 %) im Pembrolizumab-Arm 1 Jahr oder länger behandelt wurden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass sich hierdurch keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung ergeben.

Während sowie nach der Behandlung werden die Patientinnen und Patienten engmaschig auf Rezidive untersucht (siehe den Abschnitt zur Vergleichstherapie weiter unten im Text). Nach dem Auftreten eines Rezidivs werden die Patientinnen und Patienten sowie der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin entblindet. Diese Patientinnen und Patienten können unter bestimmten Voraussetzungen an Teil 2 der Studie teilnehmen. Für Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm erfolgt dabei eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab während Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm erstmalig Pembrolizumab erhalten. Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm konnten nur dann Pembrolizumab als Folgetherapie erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv in einem Zeitraum von > 6 Monaten nach Ende der adjuvanten Behandlung auftrat. Für Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm galten diese Einschränkungen nicht. Wenn möglich sollte vor Eintritt in Teil 2 der Studie eine vollständige Resektion des Rezidivs erfolgen, nicht resezierbare Tumore oder Metastasen sind jedoch kein Ausschlusskriterium.

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

Datenschnitte

Bei der Studie KEYNOTE 716 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (04.12.2020): geplante Interimsanalyse I nach kompletter Rekrutierung und 128 RFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (21.06.2021): geplante Interimsanalyse II und finale RFS-Analyse nach 179 (geplant) bzw. 187 (aufgetreten) RFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt (04.01.2022): geplante Interimsanalyse III nach 146 (geplant) bzw. 158 (aufgetreten) Ereignissen im Endpunkt fernmetastatenfreies Überleben (DMFS)

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 3. Datenschnitt (04.01.2022) heran. Weitere Interimsanalysen zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben (OS) sind nach 195 DMFS-Ereignissen oder ca. 9 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin sowie nach 154 OS-Ereignissen oder ca. 10 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin geplant, die finale Analyse zum Gesamtüberleben soll nach 204 OS-Ereignissen oder ca. 15 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin erfolgen.

Zu den bisherigen Datenschnitten war keine Auswertung zum OS geplant, weshalb der pU keine Daten zur Mortalität vorlegt (siehe Abschnitt I Anhang B.3.1).

Umsetzung der Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten

Der Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 716 stellt eine hinreichende Annäherung an eine Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte beobachtendes Abwarten eine risikoadaptierte Nachsorge gemäß aktueller S3-Leitlinie [13] beinhalten.

Folgende Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. Erkennung von Rezidiven wurden in der Studie KEYNOTE 716 durchgeführt:

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

Die körperliche Untersuchung wird in Teil 1 der Studie während der Behandlung zu jedem Behandlungszyklus, danach im ersten Jahr alle 12 Wochen, in den folgenden 4 Jahren alle 6

Monate und anschließend jährlich bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Nach Auftreten eines Lokalrezidivs erfolgte eine weitere Beobachtung mit dem Ziel der Erkennung von Fernmetastasen, die einen ähnlichen Rhythmus aufweist. Ein CT / MRT des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs wird, bis zum Auftreten eines Rezidivs, in den ersten 4 Jahren alle 6 Monate und einmalig in Jahr 5 durchgeführt. Weitere bildgebende Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung auf Fernmetastasen sollen nach lokalem Behandlungsstandard durchgeführt werden.

Die in der Studie KEYNOTE 716 durchgeführten Untersuchungen bilden zwar nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. So ist etwa in der Studie keine sonographische Untersuchung der Lymphknoten vorgesehen und es erfolgt keine Bestimmung des Tumormarkers S100B. Dennoch wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an eine sachgerechte Operationalisierung von beobachtendem Abwarten gewertet wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 716^a	
Mortalität	
Gesamtüberleben ^b	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Ende der Studie
Morbidität	
Rezidive, RFS	bis zum Rezidiv, Rücknahme der Einverständniserklärung, Tod oder Loss to Follow-up
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	2 Jahre nach Behandlungsende ^{c, d}
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	2 Jahre nach Behandlungsende ^{c, d}
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	2 Jahre nach Behandlungsende ^{c, d}
Nebenwirkungen	
UEs	30 Tage nach Behandlungsende
SUEs	90 Tage nach Behandlungsende oder 30 Tage nach Therapieabbruch bei Beginn einer neuen Krebstherapie
a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie. b. Zum Endpunkt Gesamtüberleben war zum aktuellen Datenschnitt noch keine Auswertung geplant. In der vorliegenden Bewertung wird die Gesamtmortalität herangezogen (siehe Abschnitt I Anhang B.3.1). c. Aus den Studienunterlagen wird nicht eindeutig klar, wie beim Übergang in Teil 2 der Studie verfahren wird. d. Es ist unklar, ob in der Studie tatsächlich so verfahren wurde, siehe dazu Abschnitt I Anhang B.3.2. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage für UEs und 90 Tage für SUEs) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Die patientenberichteten Endpunkte EORTC-QLQ C30 und EQ-5D VAS sollten über insgesamt 3 Jahre, also bis 2 Jahre nach geplantem Behandlungsende erhoben werden. Es ist jedoch unklar, ob dies in der Studie auch so durchgeführt wird (siehe Abschnitt I Anhang B.3.2). Auch hier wäre es erforderlich, die Erhebung über den gesamten Zeitraum weiterzuführen.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 716.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N ^a = 487	Placebo N ^a = 489
KEYNOTE 716		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (13)	60 (13)
12–17, n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)
18–64, n (%)	302 (62)	294 (60)
≥ 65, n (%)	184 (38)	194 (40)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	41 / 59
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (< 1)	0 (0)
asiatisch	4 (1)	1 (< 1)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (1)	4 (1)
weiß	435 (89)	439 (90)
mehrere	1 (< 1)	0 (0)
fehlend	42 (9)	45 (9)
ECOG-PS, n (%)		
0	454 (93)	452 (92)
1	32 (7)	35 (7)
2	0 (0)	1 (< 1)
nicht zutreffend ^b	1 (< 1)	1 (< 1)
Krankheitsstadium nach AJCC-Klassifikation ^c zum Zeitpunkt der Resektion, n (%)		
Gesamtstadium, n (%)		
IIA	1 (< 1)	0 (0)
IIB	309 (63)	316 (65)
IIC	171 (35)	169 (35)
IIIC	4 (1)	1 (< 1)
IV	0 (0)	2 (< 1)
fehlend	2 (< 1)	1 (< 1)
Tumorstadium, n (%)		
T3a	2 (< 1)	0 (0)
T3b	200 (41)	201 (41)
T4a	113 (23)	116 (24)
T4b	172 (35)	172 (35)
Lymphknotenstatus, n (%)		
NX	2 (< 1)	1 (< 1)
N0	481 (99)	487 (100)
N1c	4 (1)	1 (< 1)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N ^a = 487	Placebo N ^a = 489
Metastasenstatus, n (%)		
M0	487 (100)	487 (100)
M1c	0 (0)	1 (< 1)
M1d	0 (0)	1 (< 1)
Therapieabbruch, n (%) ^{d, e}	163 (34)	118 (24)
Behandlungsphase abgeschlossen, n (%) ^e	320 (66)	368 (76)
Studienabbruch, n (%) ^f	37 (8)	44 (9)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren wurden gemäß Studienprotokoll zur Erfassung des Leistungsstatus abweichende Instrumente genutzt. Die betreffenden 2 Patientinnen bzw. Patienten erzielten einen Karnofsky Performance Status von 100 (Normal. Keine Beschwerden. Kein Krankheitszeichen.). c. 8. Ausgabe der AJCC Guideline zur Tumorklassifizierung [4] d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: UEs (18 % vs. 5 %), Rückfall/Rezidiv (5 % vs. 13 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (8 % vs. 6 %) e. Angaben beziehen sich auf Teil 1 der Studie, zum Studiendesign siehe Abschnitt I Anhang B.2. f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Todesfall (5 % vs. 6 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (2 % vs. 3 %)		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten ca. 59 Jahre alt und in der Mehrheit männlich. Der Großteil der Patientenpopulation ist weißer Abstammung. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien nach AJCC Version 8 [4] ist in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Demnach befanden sich zum Zeitpunkt vor der Resektion 64 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIB und 35 % im Stadium IIC. Insgesamt 11 Patientinnen und Patienten (1 %) fallen aufgrund eines höheren, niedrigeren oder fehlenden Krankheitsstadiums nicht in das zu bewertende Anwendungsgebiet. Der Großteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten (93 %) hatte einen ECOG-PS von 0 zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, liegt im Interventionsarm deutlich höher als im Vergleichsarm (34 % vs. 24 %), während sich die Anzahl der Studienabbrecher nur geringfügig unterscheidet (8 % vs. 9 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere (soweit verfügbar) und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Pembrolizumab	Placebo
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 716^a		
Behandlungsdauer [Tage]	N = 483	N = 486
Median [Min; Max]	337 [1; 498]	337 [1; 475]
Mittelwert (SD)	282 (115)	310 (88)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 487	N = 489
Gesamtüberleben ^{b, c}		
Median [Min; Max]	26,9 [10,3; 39,1]	26,8 [4,6; 39,2]
Mittelwert (SD)	26,9 (5,7)	26,7 (6,2)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Rezidive		
Median [Min; Max]	23,6 [k. A.; k. A.]	22,8 [k. A.; k. A.]
EQ-5D, EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	22,1 [k. A.; k. A.]	21,9 [k. A.; k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Min; Max]	12,1 [k. A.; k. A.]	12,1 [k. A.; k. A.]
SUEs		
Median [Min; Max]	14,0 [k. A.; k. A.]	14,0 [k. A.; k. A.]
a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie. b. Beobachtete Zeit bis zum Tod oder Zeitpunkt des Datenschnitts (bei nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten) c. Zum Endpunkt Gesamtüberleben war zum aktuellen Datenschnitt noch keine Auswertung geplant. In der vorliegenden Bewertung wird die Gesamtmortalität herangezogen (siehe Abschnitt I Anhang B.3.1). EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

In der vom pU vorgelegten Auswertung der Studie KEYNOTE 716 waren sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die medianen Beobachtungsdauern für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen etwa gleich lang. Die medianen Beobachtungsdauern für UEs und SUEs liegen deutlich unter der medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben (12 bzw. 14 Monate gegenüber ca. 27 Monaten), diese Endpunkte wurden damit nur verkürzt beobachtet. In geringerem Maße trifft dies auch auf die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D und EORTC QLQ-C30 zu.

Aus den vorgelegten Daten geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts alle Patientinnen und Patienten, die die Behandlung begonnen hatten, diese entweder abgeschlossen oder abgebrochen hatten (vgl. Tabelle 10). 4 Patientinnen und Patienten (1 %) aus dem

Interventionsarm und 49 (10 %) aus dem Vergleichsarm sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Teil 2 der Studie übergegangen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (Studie KEYNOTE 716)

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab N = 487	Placebo N = 489
KEYNOTE 716		
Gesamt	61 (12,5)	114 (23,3)
B-Raf Serin-Threonin-Kinase (BRAF) Inhibitoren	20 (4,1)	13 (2,7)
Dabrafenib	10 (2,1)	7 (1,4)
Encorafenib	8 (1,6)	5 (1,0)
Vemurafenib	1 (0,2)	1 (0,2)
Dabrafenib mesilat	1 (0,2)	0 (0,0)
BCR-ABL Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	1 (0,2)	0 (0,0)
Imatinibmesilat	1 (0,2)	0 (0,0)
Interleukin Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,2)
Tocilizumab	0 (0,0)	1 (0,2)
Prüfpräparat	0 (0,0)	2 (0,4)
Mitogen-aktivierender Proteinkinase (MEK) Inhibitoren	20 (4,1)	13 (2,7)
Trametinib	10 (2,1)	7 (1,4)
Binimetinib	8 (1,6)	5 (1,0)
Cobimetinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Trametenib-Dimethylsulfoxid	1 (0,2)	0 (0,0)
Monoklonale Antikörper	37 (7,6)	101 (20,7)
Pembrolizumab	15 (3,1)	71 (14,5)
Nivolumab	18 (3,7)	29 (5,9)
Ipilimumab	16 (3,3)	22 (4,5)
Monoklonale Antikörper	0 (0,0)	1 (0,2)
Mehrere	4 (0,8)	2 (0,4)
Krebsimpfstoffe	0 (0,0)	2 (0,4)
Immuntherapie	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0,0)
Quavonlimab	1 (0,2)	0 (0,0)
Vibostolimab	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0,0)
Talinogene Iaherparepvec	1 (0,2)	0 (0,0)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,2)	1 (0,2)
Lenvatinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Sunitinibmalat	1 (0,2)	0 (0,0)
Weitere Arzneimittel	0 (0,0)	1 (0,2)
a. Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Vergleichsarm haben zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten als im Interventionsarm, was vor dem Hintergrund der höheren Rezidivrate im Vergleichsarm plausibel ist (vgl. Tabelle 16). Im Vergleichsarm erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie Pembrolizumab, Nivolumab und / oder Ipilimumab. Auch im Interventionsarm hat mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten als Folgetherapie einen dieser Wirkstoffe erhalten.

Insgesamt stehen die in der Studie KEYNOTE 716 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den in den Leitlinien dargestellten Therapieoptionen [13,14].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 716 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 aufgrund der Patientencharakteristika, des Studiendesigns und der Anwendung von Pembrolizumab gemäß Zulassung die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Weiterhin seien in den Subgruppenanalysen keine abweichenden Effekte nach Region aufgetreten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I Anhang B.3 Ergebnisse

I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Rezidive
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie KEYNOTE 716 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UE ^s , ^{b,c}	Abbruch wegen UE ^s ^b	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UE ^s , ^{b,c}	Weitere spezifische UE ^s , ^{b,c,d}
KEYNOTE 716	ja ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das RFS, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasierung, gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung und Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. Zu den bisherigen Datenschnitten war für den in der Studie erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt I Anhang B.2). Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Beschreibung des Studienverlaufs (Patient Disposition) Daten zu verstorbenen Patientinnen und Patienten vor, die als Gesamtmortalität herangezogen werden (siehe den folgenden Abschnitt).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zum Gesamtüberleben bzw. zur Gesamtmortalität

Der pU legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor (siehe Abschnitt I Anhang B.2). Dies ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung auch bei kurativem Therapieansatz nicht sachgerecht. Zwar waren zu den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant, jedoch liegen in den Studienunterlagen im Rahmen der Angaben zu Patientenfluss und Studienverlauf Angaben zu verstorbenen Patientinnen und Patienten pro Studienarm vor. Auch wenn Ereigniszeitanalysen die sachgerechte Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben wären, werden in der vorliegenden Situation die Angaben zu Todesfällen und das daraus errechnete relative Risiko als Gesamtmortalität dargestellt.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasierung, gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung und Tod ohne Rezidiv. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv“ (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und rezidivfreies Überleben dargestellt.

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 04.01.2022 betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 27 Monate. 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.

I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE ^s ^b	Schwere UE ^s ^{b, c}	Abbruch wegen UE ^s ^b	Immunvermittelte SUE ^s ^b	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	Weitere spezifische UE ^s ^{b, c, d}
KEYNOTE 716 ^c	N	N ^f	N	H ^g	H ^g	H ^g	H ^h	H ^h	N ⁱ	H ^h	H ^h	H ^h
<p>a. Dargestellt über die Rezidivrate und das RFS, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasierung, gemeinsames Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung und Tod ohne Rezidiv.</p> <p>b. Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie.</p> <p>f. Zum Endpunkt Gesamtüberleben war zum aktuellen Datenschnitt noch keine Auswertung geplant. In der vorliegenden Bewertung wird die Gesamtmortalität herangezogen (siehe Abschnitt I Anhang B.3.1).</p> <p>g. Im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen. Außerdem widersprüchliche Angaben zwischen Studienprotokoll und Angaben zu den Rücklaufquoten, ob Patientinnen und Patienten nach Ende der Behandlung oder Therapieabbruch weiter beobachtet und in der Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>i. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgender Fließtext).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Rezidive wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-30) wird aufgrund des sinkenden Rücklaufs von Fragebogen im Studienverlauf als hoch eingeschätzt. Zusätzlich ist unklar, ob und wie lange die Beobachtung der Patientinnen und Patienten nach

Behandlungsende oder Therapieabbruch weitergeführt wurde, da sich die Angaben im Studienprotokoll und die Daten zu Rücklaufquoten in dieser Frage widersprechen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor (siehe auch Tabelle 9).

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

I Anhang B.3.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt rezidivfreies Überleben sind im Abschnitt I Anhang B.5 und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Abschnitt I Anhang B.6 dargestellt. Eine ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, SUEs und schwerer UEs erfolgt in Abschnitt I Anhang B.7. Zum Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 716					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	487	25 (5,1) ^b	489	30 (6,1) ^b	0,84 [0,50; 1,40]; 0,533 ^c
Morbidität					
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
Rezidivfreies Überleben (Monate)	487	95 (19,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: 37,2 [n. b.; n. b.]	489	139 (28,4) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR: 0,64 [0,50; 0,84]; < 0,001 ^g
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	483	462 (95,7)	486	445 (91,6)	–
SUEs ^h	483	103 (21,3)	486	94 (19,3)	1,10 [0,86; 1,42]; 0,533 ^c
schwere UEs ^{h, i}	483	137 (28,4)	486	97 (20,0)	1,42 [1,13; 1,78]; 0,002 ^c
Abbruch wegen UEs ^h	483	83 (17,2)	486	22 (4,5)	3,80 [2,41; 5,97]; < 0,001 ^c
Immunvermittelte SUEs ^{h, j}	483	36 (7,5)	486	4 (0,8)	9,06 [3,25; 25,25]; < 0,001 ^c
Immunvermittelte schwere UEs ^{h, i, j}	483	51 (10,6)	486	6 (1,2)	8,55 [3,71; 19,74]; < 0,001 ^c
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^{h, i})	483	10 (2,1)	486	0 (0)	21,13 [1,24; 359,58]; 0,001 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^{h, i})	483	23 (4,8)	486	1 (0,2)	23,14 [3,14; 170,69]; < 0,001 ^c
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^{h, i})	483	11 (2,3)	486	2 (0,4)	5,53 [1,23; 24,84]; 0,012 ^c

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs ^{h, i})	483	15 (3,1)	486	3 (0,6)	5,03 [1,47; 17,27]; 0,004 ^e
<p>a. 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 Gesamtmortalität herangezogen werden.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung: Effekt und KI asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])</p> <p>d. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.</p> <p>e. sowohl lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasierung, diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen</p> <p>f. Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.</p> <p>g. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)</p> <p>h. Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst.</p> <p>i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>j. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo
	Endpunktkategorie	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	
Endpunkt							MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
KEYNOTE 716							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^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]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^e							
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]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^d							
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]

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
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]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population
c. Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Zeit als stetiger Variable, stratifiziert nach T-Klassifikation
d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand bzw. bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g)

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidity

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das rezidivfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des

vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 27 Monaten zu berücksichtigen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt I Anhang B.3.4).

Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patientinnen und Patienten > 65 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- T-Klassifikation (IIB T3b / IIB T4a / IIC T4b)

Subgruppenanalysen zu den genannten Merkmalen waren a priori nur für den Endpunkt rezidivfreies Überleben geplant. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen des pU post hoc. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig. Auch für die Gesamtmortalität liegen keine Daten zu Subgruppen vor.

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
KEYNOTE 716						
schwere UEs^{a, b}						
Alter						
≤ 65 Jahre	299	69 (23,1)	295	63 (21,4)	1,08 [0,80; 1,46] ^c	0,683 ^d
> 65 Jahre	184	68 (37,0)	191	34 (17,8)	2,08 [1,45; 2,97] ^c	< 0,001 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,006 ^e
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 b. Laut Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse und Rezidive nicht als UEs erfasst. c. eigene Berechnung, asymptotisch d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15]) e. eigene Berechnung, Cochran's Q-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patientinnen und Patienten > 65 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

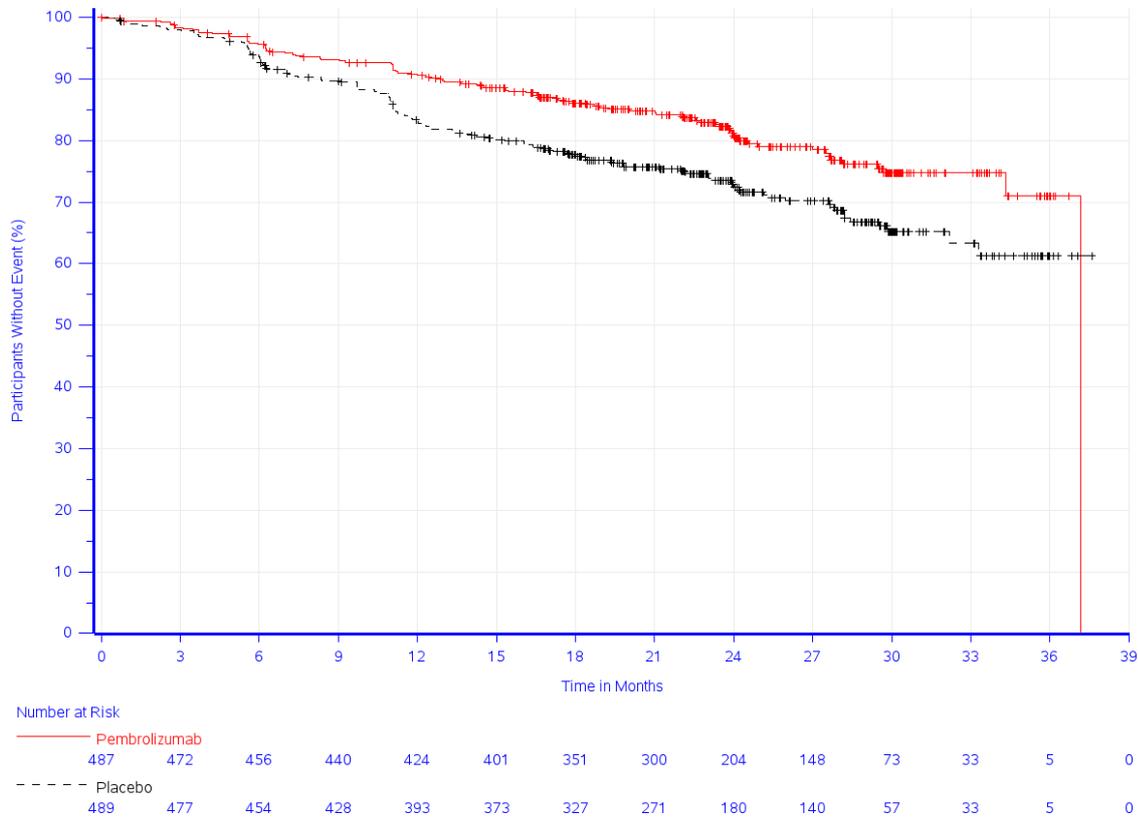
I Anhang B.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen sich in der Studie KEYNOTE 716 für Pembrolizumab gegenüber Placebo folgende Ergebnisse:

- Vorteile beim Endpunkt Rezidive (Rezidivrate und rezidivfreies Überleben)

- Nachteile bei den Endpunkten Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs) sowie für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt rezidivfreies Überleben



Database Cutoff Date: 04.JAN2022
 Recurrence Free Survival (INV Primary Censoring Rule)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE 716		
Gesamtrate UEs	462 (95,7)	445 (91,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (8,3)	31 (6,4)
Anaemie	16 (3,3)	12 (2,5)
Herzerkrankungen	30 (6,2)	29 (6,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (4,8)	25 (5,1)
Vertigo	9 (1,9)	16 (3,3)
Endokrine Erkrankungen	127 (26,3)	24 (4,9)
Nebenniereninsuffizienz	13 (2,7)	0 (0,0)
Hyperthyreose	50 (10,4)	3 (0,6)
Hypothyreose	82 (17,0)	17 (3,5)
Augenerkrankungen	55 (11,4)	30 (6,2)
Trockenes Auge	14 (2,9)	6 (1,2)
Sehen verschwommen	11 (2,3)	3 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	270 (55,9)	197 (40,5)
Abdominalschmerz	30 (6,2)	24 (4,9)
Schmerzen Oberbauch	16 (3,3)	16 (3,3)
Kolitis	15 (3,1)	5 (1,0)
Verstopfung	40 (8,3)	41 (8,4)
Diarrhoe	136 (28,2)	100 (20,6)
Mundtrockenheit	32 (6,6)	9 (1,9)
Dyspepsie	13 (2,7)	10 (2,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	7 (1,4)	15 (3,1)
Übelkeit	67 (13,9)	56 (11,5)
Stomatitis	17 (3,5)	3 (0,6)
Erbrechen	32 (6,6)	16 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	232 (48,0)	219 (45,1)
Asthenie	55 (11,4)	52 (10,7)
Schüttelfrost	10 (2,1)	7 (1,4)
Erschöpfung	142 (29,4)	126 (25,9)
Grippeähnliche Erkrankung	12 (2,5)	11 (2,3)
Oedem peripher	28 (5,8)	23 (4,7)
Fieber	33 (6,8)	26 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (4,1)	15 (3,1)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (2,1)	9 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	173 (35,8)	168 (34,6)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo
(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
Bronchitis	5 (1,0)	11 (2,3)
Nasopharyngitis	21 (4,3)	30 (6,2)
Rhinitis	11 (2,3)	8 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	19 (3,9)	19 (3,9)
Harnwegsinfektion	18 (3,7)	21 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (11,0)	60 (12,3)
Sturz	12 (2,5)	10 (2,1)
Untersuchungen	160 (33,1)	146 (30,0)
Alaninaminotransferase erhöht	57 (11,8)	29 (6,0)
Amylase erhöht	10 (2,1)	11 (2,3)
Aspartataminotransferase erhöht	38 (7,9)	20 (4,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15 (3,1)	7 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	5 (1,0)	16 (3,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12 (2,5)	8 (1,6)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (3,1)	12 (2,5)
Thyreotropin im Blut erhöht	13 (2,7)	12 (2,5)
Lipase erhöht	16 (3,3)	13 (2,7)
Gewicht erniedrigt	14 (2,9)	5 (1,0)
Gewicht erhöht	3 (0,6)	10 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	98 (20,3)	86 (17,7)
Appetit vermindert	27 (5,6)	12 (2,5)
Hyperglykaemie	15 (3,1)	28 (5,8)
Hypophosphataemie	12 (2,5)	16 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	218 (45,1)	183 (37,7)
Arthralgie	115 (23,8)	84 (17,3)
Rueckenschmerzen	41 (8,5)	38 (7,8)
Myalgie	50 (10,4)	28 (5,8)
Nackenschmerzen	12 (2,5)	9 (1,9)
Schmerz in einer Extremitaet	28 (5,8)	28 (5,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	65 (13,5)	67 (13,8)
Basalzellkarzinom	17 (3,5)	26 (5,3)
Seborrhoische Keratose	13 (2,7)	6 (1,2)
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (1,4)	14 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	145 (30,0)	120 (24,7)
Schwindelgefuehl	33 (6,8)	27 (5,6)
Dysgeusie	11 (2,3)	6 (1,2)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
Kopfschmerzen	83 (17,2)	55 (11,3)
Paraesthesie	23 (4,8)	18 (3,7)
Psychiatrische Erkrankungen	41 (8,5)	36 (7,4)
Schlaflosigkeit	20 (4,1)	21 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	50 (10,4)	30 (6,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	33 (6,8)	31 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	121 (25,1)	114 (23,5)
Husten	61 (12,6)	57 (11,7)
Dyspnoe	23 (4,8)	27 (5,6)
Verstopfte Nase	16 (3,3)	12 (2,5)
Schmerzen im Oropharynx	13 (2,7)	8 (1,6)
Pneumonitis	10 (2,1)	4 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	278 (57,6)	194 (39,9)
Keratosi actinica	18 (3,7)	16 (3,3)
Trockene Haut	19 (3,9)	21 (4,3)
Ekzem	13 (2,7)	10 (2,1)
Erythem	13 (2,7)	9 (1,9)
Juckreiz	134 (27,7)	63 (13,0)
Ausschlag	91 (18,8)	42 (8,6)
Ausschlag makulo-papuloes	42 (8,7)	11 (2,3)
Hautlaesion	17 (3,5)	10 (2,1)
Gefäßerkrankungen	74 (15,3)	72 (14,8)
Hitzewallung	11 (2,3)	12 (2,5)
Hypertonie	43 (8,9)	43 (8,8)
Hypotonie	10 (2,1)	3 (0,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
KEYNOTE 716		
Gesamtrate SUEs	103 (21,3)	94 (19,3)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	10 (2,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	34 (7,0)	53 (10,9)
Basalzellkarzinom	17 (3,5)	25 (5,1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (1,4)	14 (2,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE 716		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	137 (28,4)	97 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (4,8)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (2,3)	2 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	10 (2,1)
Untersuchungen	21 (4,3)	18 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (2,5)	9 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (2,7)	6 (1,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,0)	10 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (3,1)	3 (0,6)
Gefäßerkrankungen	17 (3,5)	19 (3,9)
Hypertonie	16 (3,3)	17 (3,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
KEYNOTE 716		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	83 (17,2)	22 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	3 (0,6)
Autoimmunmyokarditis	0 (0,0)	1 (0,2)
Kardiomyopathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Mitralklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (0,6)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	2 (0,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Makulaablosung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	2 (0,4)
Autoimmune Kolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Chronische Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Kolitis	5 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis ulcerosa	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (0,4)	2 (0,4)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gaumenoedem	1 (0,2)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	2 (0,4)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,2)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,2)
Oedem peripher	1 (0,2)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,1)	2 (0,4)
autoimmune Hepatitis	6 (1,2)	2 (0,4)
Hepatitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Lebertoxizitaet	2 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (0,2)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Rhinitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (1,2)	3 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,6)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Griffstaerke abgeschwaecht	0 (0,0)	1 (0,2)
Lipase erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,2)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (3,1)	1 (0,2)
Arthralgie	4 (0,8)	0 (0,0)
Arthritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Arthritis	1 (0,2)	1 (0,2)
Myalgie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myopathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myositis	2 (0,4)	0 (0,0)
Osteoarthrose	1 (0,2)	0 (0,0)
Polyarthritits	2 (0,4)	0 (0,0)
Tendonitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (0,8)	3 (0,6)
Brustkrebs	1 (0,2)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge boesartig	0 (0,0)	1 (0,2)
Boesartiges Melanom	1 (0,2)	0 (0,0)
Prostatakarzinom	1 (0,2)	1 (0,2)
Karzinomrezidiv	1 (0,2)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	4 (0,8)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Myelitis transversa	1 (0,2)	0 (0,0)
Neuralgische Schulteramyotrophie	0 (0,0)	1 (0,2)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Polyneuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (0,4)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	1 (0,2)
Manie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,2)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0,0)
Roetung im Genitalbereich	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,4)	0 (0,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungensarkoidose	2 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	0 (0,0)
Dermatitis bulloes	1 (0,2)	0 (0,0)
Lichen planus	1 (0,2)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (0,6)	0 (0,0)
Hautfissuren	1 (0,2)	0 (0,0)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang B.7 Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 23: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
KEYNOTE 716		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	182 (37,7)	45 (9,3)
Adrenal Insufficiency	13 (2,7)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	0 (0)	0 (0)
Colitis	19 (3,9)	5 (1,0)
Encephalitis	0 (0)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	11 (2,3)	3 (0,6)
Hyperthyroidism	50 (10,4)	3 (0,6)
Hypophysitis	12 (2,5)	0 (0)
Hypothyroidism	83 (17,2)	18 (3,7)
Infusion Reactions	3 (0,6)	7 (1,4)
Myasthenic Syndrome	2 (0,4)	0 (0)
Myelitis	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	0 (0)	1 (0,2)
Myositis	6 (1,2)	1 (0,2)
Nephritis	7 (1,4)	0 (0)
Pancreatitis	2 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	12 (2,5)	4 (0,8)
Sarcoidosis	5 (1,0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	15 (3,1)	3 (0,6)
Thyroiditis	8 (1,7)	2 (0,4)
Type 1 Diabetes Mellitus	2 (0,4)	0 (0)
Uveitis	1 (0,2)	0 (0)
Vasculitis	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet). Die Kategorie-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
KEYNOTE 716		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	36 (7,5)	4 (0,8)
Adrenal Insufficiency	5 (1,0)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	0 (0)	0 (0)
Colitis	7 (1,4)	0 (0)
Encephalitis	0 (0)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	3 (0,6)	1 (0,2)
Hyperthyroidism	0 (0)	0 (0)
Hypophysitis	4 (0,8)	0 (0)
Hypothyroidism	0 (0)	0 (0)
Infusion Reactions	0 (0)	1 (0,2)
Myasthenic Syndrome	2 (0,4)	0 (0)
Myelitis	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	0 (0)	1 (0,2)
Myositis	3 (0,6)	0 (0)
Nephritis	4 (0,8)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	4 (0,8)	0 (0)
Sarcoidosis	1 (0,2)	0 (0)
Severe Skin Reactions	1 (0,2)	1 (0,2)
Thyroiditis	0 (0)	0 (0)
Type 1 Diabetes Mellitus	2 (0,4)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)
Vasculitis	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet).</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 483	Placebo N = 486
KEYNOTE 716		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	51 (10,6)	6 (1,2)
Adrenal Insufficiency	5 (1,0)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	0 (0)	0 (0)
Colitis	8 (1,7)	0 (0)
Encephalitis	0 (0)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	9 (1,9)	2 (0,4)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	3 (0,6)	0 (0)
Hypothyroidism	0 (0)	0 (0)
Infusion Reactions	0 (0)	0 (0)
Myasthenic Syndrome	2 (0,4)	0 (0)
Myelitis	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	0 (0)	1 (0,2)
Myositis	3 (0,6)	0 (0)
Nephritis	3 (0,6)	0 (0)
Pancreatitis	2 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,2)	0 (0)
Sarcoidosis	0 (0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	14 (2,9)	3 (0,6)
Thyroiditis	0 (0)	0 (0)
Type 1 Diabetes Mellitus	2 (0,4)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)
Vasculitis	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (vom pU als „AEOSI“ [adverse Events of special Interest] bezeichnet).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem Hodgkin Lymphom (HL), nicht erwiesen.

Daten zur Langzeitsicherheit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC und III im Rahmen einer adjuvanten Behandlung liegen derzeit nicht vor.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

Anwendung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Melanom: Bei Patienten ≥ 75 Jahre wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

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

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch

alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.14
II 2.2 Verbrauch	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.17
II 3 Literatur	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientenpopulation zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Vor diesem Hintergrund bezieht sich die vorliegende Bewertung auf die Anwendung von Pembrolizumab 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 oder
- im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Patientengruppen:

- Erwachsene mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion,
- Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion,
- Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Um ein Rezidiv nach der vollständigen operativen Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile zu verhindern, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie. Jedoch war bislang laut pU kein Wirkstoff für die adjuvante Therapie von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Des Weiteren beschreibt der pU, dass die für Erwachsene verfügbaren adjuvanten Therapieoptionen, die in der Praxis auch bei Kindern und Jugendlichen off-label eingesetzt würden, mit Nebenwirkungen einhergehen. Somit besteht den Ausführungen des pU zufolge ein Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

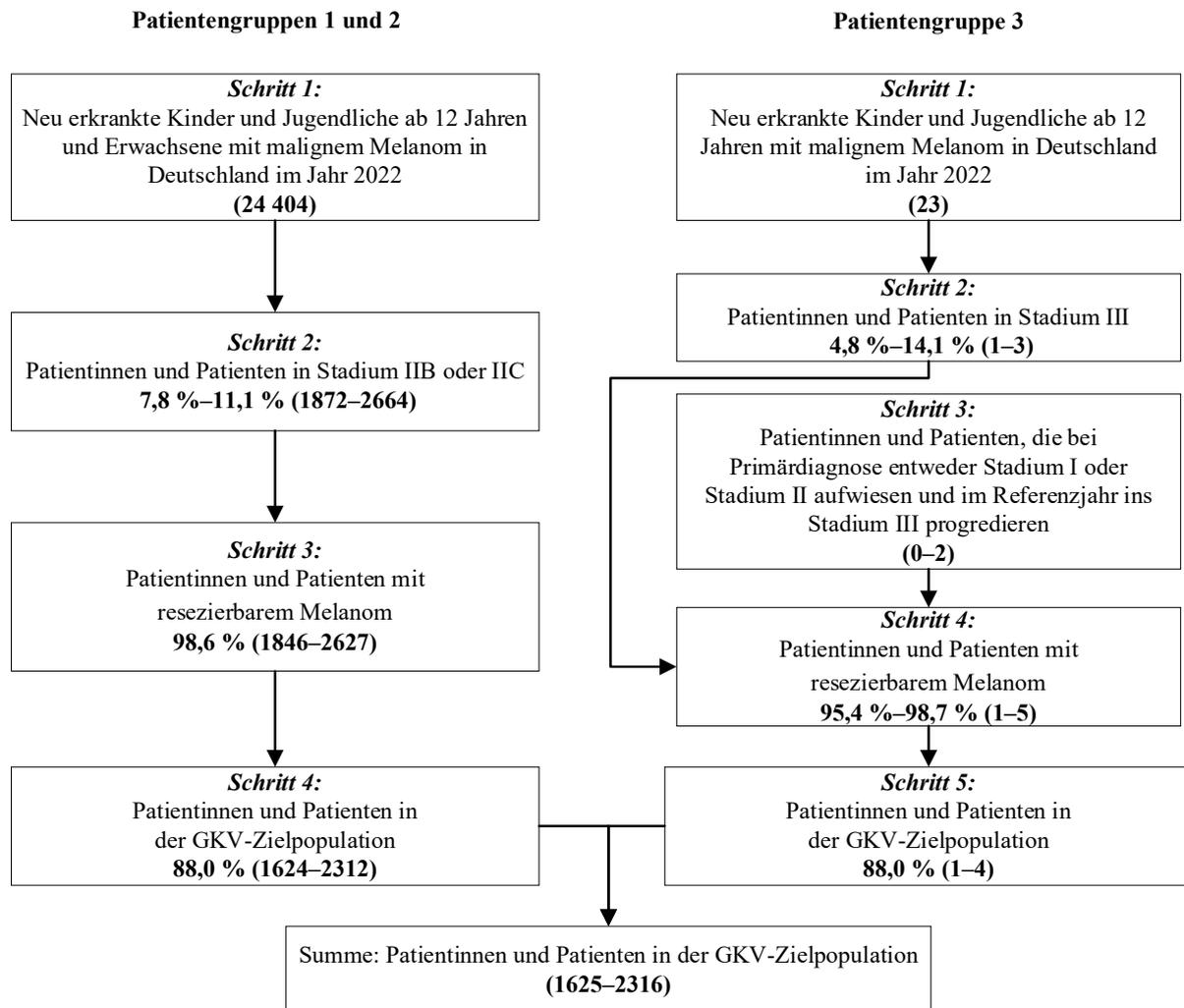
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

- neu erkrankte Erwachsene, die bei Primärdiagnose Stadium IIB oder IIC aufweisen (Patientengruppe 1),
- neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose Stadium IIB oder IIC aufweisen (Patientengruppe 2) und
- neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose Stadium III aufweisen bzw. in früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium III progredieren (Patientengruppe 3).

Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Patientengruppen 1 und 2

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

1) Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Melanom

Der pU geht von 23 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie 23 981 neu erkrankten Erwachsenen mit malignem Melanom im Jahr 2022 aus. Dies prognostiziert er auf Basis der Inzidenzraten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2] und der Bevölkerungsvorberechnung laut Statistischem Bundesamt für das Jahr 2022 (Variante G1-L2-W2) [3].

Die Fallzahl der 12- bis 17-Jährigen ermittelt der pU auf Grundlage einer Schätzung geschlechtsspezifischer roher Inzidenzraten pro 100 000 Personen. Der pU gibt an, bei

der Berechnung 60 % der Altersgruppe 10 bis 14 Jahre und 60 % der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre einzubeziehen. Zunächst berechnet der pU entsprechende Raten nach Geschlecht für die Jahre 2014 bis 2018 auf Grundlage der Daten des ZfKD [2]. Anschließend bildet er die Mittelwerte dieser Raten (weiblich: 0,6 Fälle pro 100 000 Personen; männlich: 0,42 Fälle pro 100 000 Personen) und überträgt sie auf die entsprechenden Bevölkerungszahlen laut der Bevölkerungsvorausberechnung (weiblich: 2 176 000 Personen, männlich: 2 293 000 Personen) [3].

Die Fallzahl der Erwachsenen ermittelt der pU ebenfalls auf Grundlage einer Schätzung geschlechtsspezifischer roher Inzidenzraten pro 100 000 Personen nach Geschlecht für die Jahre 2014 bis 2018 (weiblich: 32,6 Fälle pro 100 000 Personen; männlich: 36,3 Fälle pro 100 000 Personen) [2] und Bevölkerungsvorausberechnung [3].

2) Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf mehreren Quellen [4-10]. Bezogen auf den Anteil der Tumorstadien IIB oder IIC entnimmt der pU eine Untergrenze von 7,8 % dem Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19 (Diagnosejahr 2016) [6] und eine Obergrenze von 11,1 % dem Jahresbericht Haut 2021 der Deutschen Krebsgesellschaft (Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019) [4]. In dem Jahresbericht [4] sind 14 665 Primärfälle von 72 zertifizierten Zentrumsstandorten enthalten.

Daraus resultiert eine Anzahl von 1872 bis 2664 Patientinnen und Patienten mit Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC für das Jahr 2022.

3) Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe in den Tumorstadien IIB oder IIC diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Der pU geht von einem Anteil von 98,6 % der resezierbaren Tumore aus [8]. Zur Ermittlung des Anteils der resezierbaren Tumore in den Tumorstadien IIB oder IIC bezieht sich der pU auf das Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2013 und zieht Daten der US-amerikanischen Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results heran [8].

Somit ergeben sich 1846 bis 2627 neu erkrankte Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC.

4) Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC in der GKV

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 88,0 % aus [11,12]. Somit resultiert mit Bezug auf die Patientengruppen 1 und 2 eine Anzahl von 1624 bis 2312 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Patientengruppe 3

Die Anzahl in der Patientengruppe 3 ermittelt der pU in mehreren Schritten:

1) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom

Analog zur Patientengruppe 1 geht der pU von 23 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit malignem Melanom im Jahr 2022 aus.

2) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in Tumorstadium III

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf den bereits bei den anderen beiden Patientengruppen erwähnten Quellen [4-10]. Bezogen auf den Anteil des Tumorstadiums III veranschlagt der pU eine Untergrenze von 4,8 % auf Grundlage von Daten des Tumorregisters München und verweist dazu auf das Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2013 [8]. Für die Obergrenze von 14,1 % zieht er Angaben aus der retrospektiven Studie Lam et al. (2018) [7] heran. In dieser Studie [7] wurden 1255 US-amerikanische Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 21 Jahren untersucht; 298 Patientinnen und Patienten davon im Alter von 13 bis einschließlich 18 Jahren (ohne in situ und unbekannte Fälle).

Somit ergeben sich 1 bis 3 neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III.

3) In früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium III progredieren

Erneut geht der pU von 23 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit malignem Melanom pro Jahr auf Grundlage der von ihm für das Jahr 2022 berechneten Angabe aus. Davon weisen laut pU 85,4 % [8] bis 88,2 % auf Basis der Daten des Landeskrebsregisters Hessen [5] bei Diagnose Tumorstadium I oder II auf. Ausgehend von einer Progressionsrate von 2,2 % [13] bis 7,5 % [14] berechnet der pU 0 bis 2 in früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren, die bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und im Referenzjahr in das Stadium III progredieren.

Zusammen mit 1 bis 3 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom in Tumorstadium III (siehe Schritt 2) ergeben sich nach Angabe des pU 1 bis 5 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in Tumorstadium III.

4) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom in Tumorstadium III

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe in Tumorstadium III diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Der pU geht von einem Anteil von 95,4 % [15] bis 98,7 % (Mittelwert der Substadien IIIA-C) [8] der resezierbaren Tumore aus. Bei der für die Untergrenze zitierten Publikation Rockberg et al. (2016) [15] handelt es sich um eine schwedische epidemiologische Studie mit einer Auswertung auf Grundlage der Daten von 3554 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kutanem malignem Melanom aus dem

Stockholm Melanoma Register, deren Erkrankung in den Jahren 2005 bis 2012 diagnostiziert wurde. Die Obergrenze bestimmt der pU auf Grundlage von US-amerikanischen Krebsregisterdaten und verweist dabei auf das Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2013 [8].

Somit ergibt sich eine Anzahl von 1 bis 5 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom im Tumorstadium III.

- 5) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit resezierbarem Melanom in Tumorstadium III in der GKV

Des Weiteren geht der pU von einem GKV-Anteil von 88,0 % aus [11,12]. Somit resultiert für die Patientengruppe 3 eine Anzahl von 1 bis 4 Kindern und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Patientengruppe 1 bis 3

Bei Zusammenfassung aller Patientengruppen ergeben sich dem pU zufolge insgesamt 1625 bis 2316 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Davon fallen 1622 bis 2310 in die Patientengruppe 1, 2 in die Patientengruppe 2 und 1 bis 4 in die Patientengruppe 3.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist größtenteils nachvollziehbar und liegt trotz der nachfolgend adressierten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung:

- Der pU prognostiziert eine Fallzahl von 23 Kindern und Jugendlichen mit Melanom im Jahr 2022 auf Grundlage der von ihm für die relevante Altersklasse geschätzten rohen Raten. Vor dem Hintergrund der von ihm ausgewiesenen jährlichen Melanom-Fälle der 12- bis 17-Jährigen für die Jahre 2014 bis 2018 (Angaben zwischen 38 und 41 Fällen, siehe Tabelle 3-6 in Modul 3 A des Dossiers), die auf den vom ZfKD [2] berichteten Fallzahlen beruhen, könnte die Inzidenz im Jahr 2022 auch höher liegen als vom pU ausgewiesen. Dies führt dazu, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen kann (Patientengruppen 2 und 3).

Dagegen ist die Prognose für die neu erkrankten Erwachsenen im Jahr 2022 von plausibler Größenordnung. Dadurch, dass in der Gesamtzielpopulation der Anteil von Kindern und Jugendlichen gering ist, ist das Gesamtergebnis von 1625 bis 2316 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dennoch in der Größenordnung plausibel.

- Der pU vernachlässigt bei der Berechnung der Patientengruppen 1 und 2 bewusst diejenigen, die in früheren Jahren erkrankt waren und bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium IIA aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium IIB oder IIC progredieren. Er argumentiert damit, dass zum einen die Progressionsrate sehr gering ist und zum anderen die Patientinnen und Patienten eher ins Stadium III oder IV als ins

Stadium IIB oder IIC progredieren und verweist dabei auf den Jahresbericht Haut 2021 der Deutschen Krebsgesellschaft [4] und eine Analyse der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom in Deutschland [16]. Diese Argumentation ist nachvollziehbar. Trotzdem wäre es wünschenswert die beschriebene Anzahl dieser Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, sofern diesbezüglich Daten vorliegen.

- Der pU vernachlässigt bei der Berechnung der Patientengruppen 1 und 2 ebenfalls diejenigen, die in früheren Jahren erkrankt waren und bei Primärdiagnose Stadium IIB, IIC oder III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv erleiden.
- An einigen Stellen greift der pU auf Angaben aus dem Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2013 zurück [8], die sich laut dem damaligen Dossier auf den Berichtstand 2013 beziehen. Die Angaben beruhen somit u. a. nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten, sondern auch auf einem relativ weit zurückliegenden Datenstand. Hier sollten zukünftig aktuellere Angaben, wenn möglich aus Deutschland, herangezogen werden.
- Die meisten verwendeten Quellen beziehen sich auf Erwachsene. Es ist unklar, inwiefern die daraus gewonnenen Anteile auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der epidemiologischen Kennzahlen zu erwarten sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion oder Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion, davon	1625–2316	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 1)	1622–2310 ^b	Die Angaben des pU liegen trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 2)	2 ^b	Dadurch, dass die Prognose für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt, kann die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen.
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 3)	1–4	
a. Angabe des pU b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich nach Patientengruppen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (Fragestellung 1) und bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellung 2) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Da Interferon alfa außer Vertriebsort ist, macht der pU dazu keine Kostenangaben.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten des beobachtenden Abwartens entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5. Der Grund hierfür ist, dass der pU die Anzahl der Behandlungen bzw. Behandlungstage, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und zusammenfassend die Jahrestherapiekosten als nicht anwendbar ausweist. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Fragestellung 3) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf [BRAF]-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab.

Für Dabrafenib + Trametinib und Nivolumab gibt der pU Kosten an. Die Angaben des pU dazu werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1] erfolgt die Anwendung im Rahmen der adjuvanten Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 1 Jahr. Der pU legt rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr

zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Pembrolizumab wird der Fachinformation zufolge bei Erwachsenen alle 3 Wochen (200 mg) oder alle 6 Wochen (400 mg) angewendet [1]. Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom wird empfohlen, Pembrolizumab alle 3 Wochen (mit einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 200 mg) anzuwenden.

Nach Angabe des pU entspricht der 21-Tage-Zyklus 17,4 Behandlungstagen und der 42-Tage-Zyklus 8,7 Behandlungstagen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom erfolgt die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg pro Behandlungstag). Zur Berechnung einer Untergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 47,1 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Kindern im Alter von 12 bis unter 13 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [17]. Für Erwachsene entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angabe des pU zu den Kosten von Pembrolizumab gibt korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.05.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Pembrolizumab korrekt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Außerdem berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 51 224,03 € bis 101 081,30 € (siehe Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6 für die nach Patientengruppen differenzierten Angaben). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Kostenangaben sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 1)	99 714,53	65,69–131,37	617,10–1235,40	100 397,91–101 081,30	Die Angaben des pU sind plausibel.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b		beobachtendes Abwarten: nicht anwendbar Interferon alfa: keine Angabe				Da Interferon alfa außer Vertrieb ist, macht der pU dazu keine Kostenangaben. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.
Pembrolizumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 2)	49 857,26–99 714,53	131,37	1235,40	51 224,03–101 081,30	Die Angaben des pU sind plausibel.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten ^b		beobachtendes Abwarten: nicht anwendbar Interferon alfa: keine Angabe				Da Interferon alfa außer Vertrieb ist, macht der pU dazu keine Kostenangaben. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.
Pembrolizumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion (Patientengruppe 3)	49 857,26–99 714,53	131,37	1235,40	51 224,03–101 081,30	Die Angaben des pU sind plausibel.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c		Dabrafenib + Trametinib: 124 051,09 Nivolumab: 75 925,72	Dabrafenib + Trametinib: 0 Nivolumab: 196,30–241,67	Dabrafenib + Trametinib: 0 Nivolumab: 923,00–1846,00	Dabrafenib + Trametinib: 124 051,09 Nivolumab: 77 090,39–77 968,02	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt II 2).
<p>a. Angaben des pU b. Der Wirkstoff Interferon alfa ist zurzeit außer Vertrieb. c. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion); Nivolumab. BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Der pU weist ferner darauf hin, dass die vom G-BA festgelegten geeigneten Komparatoren für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren bisher nicht zugelassen sind.

Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich derzeit nicht möglich ist, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsregister Daten - Datenbankabfrage [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019 [online]. 2021. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
4. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2021 Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren – Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 13.07.2022]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_hautkrebs_2021-A1_210315.pdf&cid=91543.
5. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
6. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. 2018.
7. Lam PH, Obirize AC, Ortega G et al. An Age-Based Analysis of Pediatric Melanoma: Staging, Surgery, and Mortality in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Am Surg* 2018; 84(5): 739-745.
8. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SG V – Vemurafenib (Zelboraf) Modul 3 A – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [online]. 2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-373/2013-09-02_Modul3_Vemurafenib.pdf.
9. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(1): 37-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.772>.

10. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Dezember 2021. Stand. 3. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *Br J Dermatol* 2015; 172(6): 1646-1650. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13612>.
14. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One* 2012; 7(3): e32955. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032955>.
15. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden—Stage-specific survival and rate of recurrence. *International Journal of Cancer* 2016; 139(12): 2722-2729. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.30407>.
16. 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.
17. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=92868510&p_sprache=D&p_helplp=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.