



IQWiG-Berichte – Nr. 1449

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-73
Version: 1.0
Stand: 28.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-73

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
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Pembrolizumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords

Pembrolizumab, Melanoma, Benefit Assessment

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
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 Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Da eine Bewertung des Anwendungsgebietes Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen bereits in einem früheren Verfahren stattgefunden hat [1], bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung nur auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren.

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 22.07.2022 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.

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.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.5
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.7
Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

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 22.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); 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.

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

Ergebnisse

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit Pembrolizumab durch und identifiziert dabei die Studie KEYNOTE 051. Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Bei der Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen mit Pembrolizumab behandelt werden. Insgesamt wurden 9 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingeschlossen, von denen 5 der hier betrachteten Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren angehören.

Ergebnisse für die 5 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom aus der Studie KEYNOTE 051 legt der pU für die Endpunkte Therapieansprechen und UEs in deskriptiver Form vor. Der pU beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei.

Die vom pU deskriptiv vorgelegten Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.
BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der mit Verweis auf die erteilte Zulassung 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 einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden folgende für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); 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.

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

I 3 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)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte 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 fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCT identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit Pembrolizumab durch und identifiziert dabei die Studie KEYNOTE 051 [2]. Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Die vom pU deskriptiv vorgelegten Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 051

Bei der Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen mit Pembrolizumab behandelt werden. Insgesamt wurden 9 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingeschlossen, von denen 5 der hier betrachteten Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren angehören, wobei der älteste Patient bzw. die älteste Patientin 14 Jahre alt ist.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte entsprechend der Fachinformation [3]. Primäre Endpunkte sind neben pharmakokinetischen Endpunkten die objektive Ansprechrates sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Als patientenrelevanter weiterer Endpunkt wird das Gesamtüberleben erhoben.

Ergebnisse für die 5 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom aus der Studie KEYNOTE 051 legt der pU für die Endpunkte Therapieansprechen und UEs in deskriptiver Form vor. Der pU beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei.

Der pU führt weiterhin aus, dass ein Evidenztransfer von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit dem gleichen Krankheitsbild nicht sachgerecht durchführbar sei. Zum einen liege nur wenig Evidenz für Kinder vor, zum anderen sei für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt. Eine entsprechende Informationsbeschaffung führt er jedoch nicht durch.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom nicht belegt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Nivolumab. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen. BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 06.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21(1): 121-133.
3. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2022.

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 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 B, 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.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.13
II 2.2 Verbrauch	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.16
II 3 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.7

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 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für die Therapie von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen Melanom bisher der Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab die einzige zugelassene Therapieoption war. Somit bestehe ein hoher Bedarf an einem zugelassenen, effizienten Wirkstoff mit bekanntem Sicherheitsprofil.

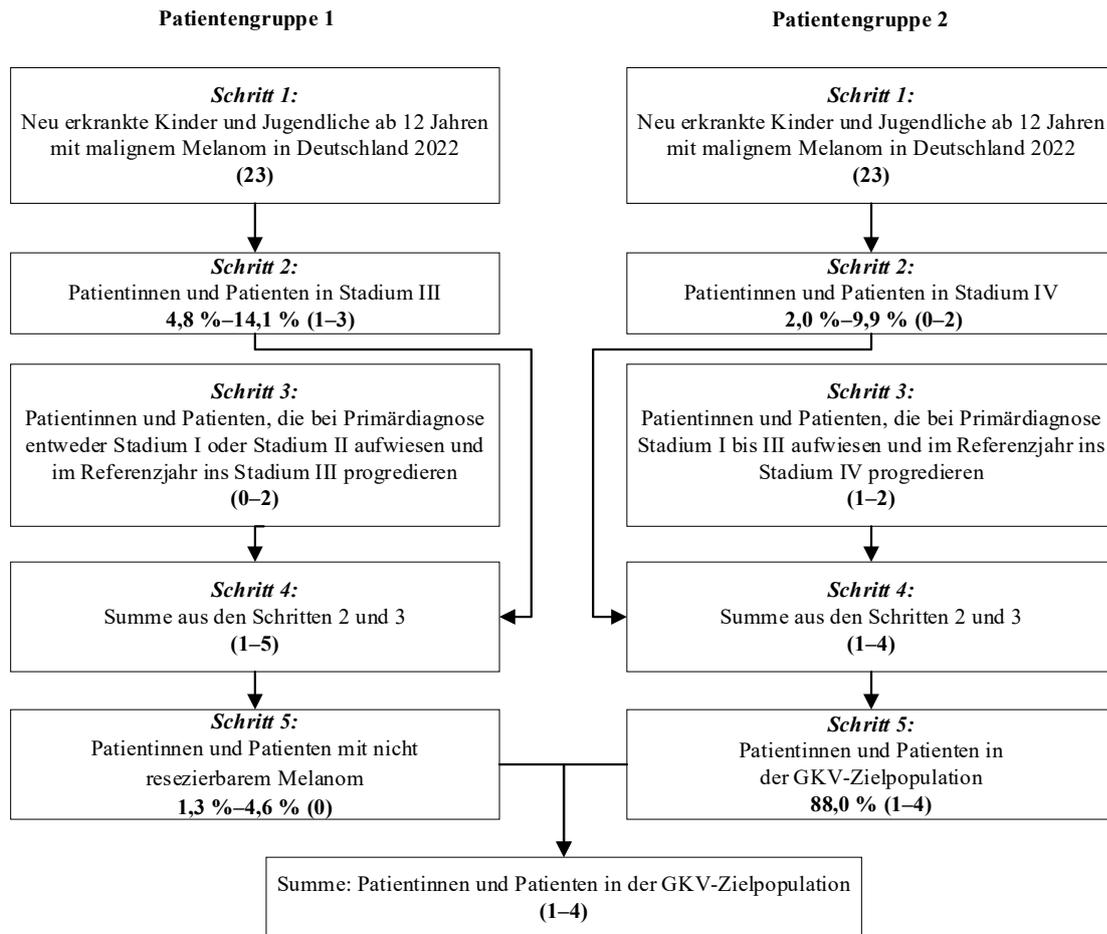
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

- neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose Stadium III aufweisen sowie 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 1) und
- neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose Stadium IV aufweisen sowie in früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primärdiagnose Stadium I bis III aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium IV progredieren (Patientengruppe 2).

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)

Patientengruppe 1

Die Anzahl in der Patientengruppe 1 ermittelt der pU in mehreren Schritten:

1) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom

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

Die Fallzahl der 12- bis 17-Jährigen prognostiziert der pU auf Grundlage einer Schätzung geschlechtsspezifischer roher Inzidenzraten pro 100 000. 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 und Jahr;

männlich: 0,42 Fälle pro 100 000 Personen und Jahr) und überträgt sie auf die entsprechenden Bevölkerungszahlen laut der Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2022 (weiblich: 2 176 000 Personen, männlich: 2 293 000 Personen) [3].

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

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf mehreren 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 % [11] bis 7,5 % [12] 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 ins Stadium III progredieren.

4) Summe aus den Schritten 2 und 3

In der Summe ergeben sich nach Angabe des pU 1 bis 5 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in Tumorstadium III.

5) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit nicht resezierbarem Melanom im Tumorstadium III

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe in Tumorstadium III diejenigen mit einem resezierbaren Tumor ab. Der pU geht von einem Anteil von 95,4 % [13] bis 98,7 % (Mittelwert der Substadien IIIA-C) [8] der resezierbaren Tumore aus. Bei der für die Untergrenze zitierten Publikation Rockberg et al. (2016) [13] handelt es sich um eine schwedische epidemiologische Studie mit einer Auswertung 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]. Im Umkehrschluss zur genannten Spanne beträgt der Anteil des nicht resezierbarem Melanoms im Tumorstadium III dem pU zufolge 1,3 % bis 4,6 %.

Auf dieser Grundlage geht der pU davon aus, dass keine Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren von einem nicht resezierbarem Melanom im Tumorstadium III betroffen sind.

Patientengruppe 2

Die Anzahl in der Patientengruppe 2 ermittelt der pU in mehreren Schritten:

1) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom

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

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

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf den bereits bei Patientengruppe 1 erwähnten Quellen [4-10]. Bezogen auf den Anteil des Tumorstadiums IV entnimmt der pU eine Untergrenze von 2,0 % dem Jahresbericht Haut 2021 der Deutschen Krebsgesellschaft (Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019) [4] sowie der retrospektiven Studie Lam et al. (2018) [7]. In dem Jahresbericht [4] sind 14 665 Primärfälle von 72 zertifizierten Zentrumsstandorten enthalten. Als Obergrenze setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 9,9 % basierend auf Daten des Tumorregisters München an, die im Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2013 zu finden sind [8].

Somit ergeben sich 0 bis 2 neu erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom in Tumorstadium IV.

3) In früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primär- diagnose Stadium I bis III aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium IV progredieren

Erneut geht der pU von 23 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit malignem Melanom pro Jahr aus. Davon weisen laut pU bei Diagnose 90,1 % [8] bis 96,0 % [10] eines der Tumorstadien I bis III auf. Ausgehend von einer Progressionsrate von 3,7 % [12] bis 8,9 % [14] berechnet der pU 1 bis 2 in früheren Jahren erkrankte Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die bei Primär- diagnose Stadium I bis III aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium IV progredieren. Die Obergrenze dieser Spanne basiert auf der Publikation Mervic et al. (2012) [12]. Die Obergrenze basiert auf der Auswertung des Tumorregisters München [14] mit 16 664 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1998 bis 2020 ist zu entnehmen, dass innerhalb von 5 Jahren ab der Erstdiagnose 8,9 % der Patientinnen und Patienten eine Metastase als 1. Progressionsform haben.

4) Summe aus den Schritten 2 und 3

In der Summe ergeben sich der Berechnung des pU zufolge 1 bis 4 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IV.

5) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV in der GKV

Des Weiteren geht der pU von einem GKV-Anteil von 88,0 % aus [15,16]. Somit resultiert mit Blick auf Patientengruppe 2 eine Anzahl von 1 bis 4 Kindern und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Patientengruppe 1 bis 2

Über beide Patientengruppen ergibt sich nach Angabe des pU eine Anzahl von 1 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind aufgrund der nachfolgend adressierten Mängel unterschätzt:

- 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 B des Dossiers), die auf den vom ZfKD [2] berichteten Fallzahlen beruhen, könnte die Inzidenz im Jahr 2022 auch höher liegen als vom pU ausgewiesen.
- Der pU gibt im Schritt 3 der Patientengruppe 2 an, dass 90,1 % [8] bis 96,0 % [10] der neu erkrankten Patientinnen und Patienten bei Diagnose von den Tumorstadien I bis III betroffen sind. Da der pU unmittelbar davor (im Schritt 2) bei der Untergrenze von 2 % der Patientinnen und Patienten mit Diagnosestadium IV [4,7] ausgeht, könnte die Obergrenze für die Stadien I bis III auch geringfügig höher liegen.
- In Schritt 3 der Patientengruppe 2 geht der pU von einer Progressionsrate von 3,7 % [12] bis 8,9 % [14] aus. In der Publikation Mervic et al. (2012) [12] geht es um eine Analyse von 7338 Patientinnen und Patienten aus dem Zentralregister für Maligne Melanome, die zwischen 1976 und 2008 in der Dermatologie der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Diese Patientinnen und Patienten befanden sich bei Diagnose im Stadium I oder II. Davon entwickelten 1078 in einem Follow-up von 10 Jahren eine Metastase (Satelliten / in-transit Metastase oder regionale Lymphknotenmetastase oder Fernmetastase). Davon entwickelten 273 Patientinnen und Patienten eine Fernmetastase ohne zuvor eine Satelliten- / in-transit Metastase oder eine regionale Lymphknotenmetastase aufzuweisen. Der pU leitet daraus eine Progressionsrate von 3,7 % und nutzt diese als Untergrenze. Für die Berechnung der Zielpopulation ist jedoch der Anteil der Patientinnen und Patienten relevant, der einen Progress unabhängig von der Bildung einer Satelliten- / in-transit Metastase oder regionalen Lymphknotenmetastase abbildet.
- Der pU vernachlässigt bei der Berechnung der Patientengruppen 1 und 2 ebenfalls diejenigen, die in früheren Jahren erkrankt waren und bei Primärdiagnose entweder Stadium III oder IV 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.
- Der pU berücksichtigt insgesamt im aktuellen Betrachtungsjahr Patientinnen und Patienten, die im Referenzjahr eine Neuerkrankung im fortgeschrittenen Stadium oder eine erstmalige Progression in dieses Stadium erleiden. Diejenigen, die bereits in den Vorjahren vom Anwendungsgebiet umfasst sind und im aktuellen Betrachtungsjahr noch leben, bleiben unberücksichtigt.

Einordnung im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

Im vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab aus dem Jahr 2018 wurde die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom auf 1 bis 2 Patientinnen und Patienten in Deutschland beziffert [17]. Diese Angabe wurde als unterschätzt bewertet vor dem Hintergrund der möglichen Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in 2 der damals herangezogenen Quellen [17].

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 mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	1–4	Die Angaben des pU sind unterschätzt, u. a. weil die prognostizierte Fallzahl für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 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: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf [BRAF]-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Nivolumab.

Für Vemurafenib + Cobimetinib, Dabrafenib + Trametinib, Encorafenib + Binimetinib 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 im Off-Label-Use verordnungsfähig sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation von Pembrolizumab [1] keine maximale Behandlungsdauer und/oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist, wird für diesen Wirkstoff in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Gemäß der Fachinformation wird empfohlen Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom alle 3 Wochen (mit einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 200 mg) anzuwenden [1]. Nach Angabe des pU entspricht der 21-Tage-Zyklus 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

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) [1]. 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 [18].

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-Taxe 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 €. 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	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	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 ^b						Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Kapitel II 2).
Vemurafenib + Cobimetinib		144 792,85	0	0	144 792,85	
Dabrafenib + Trametinib		124 051,09	0	0	124 051,09	
Encorafenib + Binimetinib		118 903,83	0	0	118 903,83	
Nivolumab		75 925,72	196,30–241,67	923,00–1846,00	77 090,39–77 968,02	
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA werden folgende, für Kinder und Jugendliche nicht zugelassene, Therapien als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Nivolumab. BRAF: Serin/Threonin-Protein-Kinase B-Raf; 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. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Tumorregister München. ICD-10 C43: Malignes Melanom – Survival. Stand: April [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC43_G-ICD-10-C43-Malignes-Melanom-Survival.pdf.
15. 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.
16. 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>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 28.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-12_Ipilimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. 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_he lp=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=