

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Juli 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab
(Melanom, adjuvante Therapie)**

veröffentlicht am 1. Juli 2019

Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446

IQWiG Bericht Nr. 785

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Rezidivfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüttner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das zweite Verfahren in dieser Therapieindikation. Pembrolizumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III entspricht einer der drei, zurzeit eingesetzten Optionen der adjuvanten Therapie
 - Interferon alpha
 - Nivolumab
 - beobachtendes Abwarten
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie KEYNOTE 054 (EORTC 1325) zum Vergleich von Pembrolizumab versus beobachtendem Abwarten.
- Pembrolizumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,56.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Pembrolizumab höher als unter Placebo, auch die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche.
- Lebensqualität und Patienten-berichtete Symptomatik zeigten keine Unterschiede in den beiden Studienarmen.
- Daten zum Gesamtüberleben liegen bisher nicht vor, eine Interim-Analyse zum Gesamtüberleben ist nicht vorgesehen.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksame Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit müssen die geeignete Patientengruppe für die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint- und/oder gezielten BRAF/MEK-Inhibitoren identifizieren und den Zusatznutzen nachhaltig quantifizieren.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet.

Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Inzwischen liegen Daten aus mehr als 20 randomisierten Studien vor. Dosierung, Therapiedauer, Applikationsform und chemische Zubereitung von Interferon alpha waren in den Studien unterschiedlich. Basis der Bewertung in Leitlinien sind mehrere Metaanalysen, siehe auch Tabelle 2. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3].

Auf der Basis dieser Daten empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom, dass Patienten im AJCC-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden soll. Gleichzeitig wird auf die z. T. sehr belastenden Nebenwirkungen hingewiesen [4].

Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom werden BRAF Inhibitoren in der adjuvanten Therapie getestet. In der Studie COMBI-AD führte die Kombination Dabrafenib + Trametinib bei Patienten im Stadium III zur signifikanten Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 und 4 Jahren. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten der Kombination, erreichte aber nicht die für die Interim-Analyse präspezifizierte Signifikanzschwelle [5, 6]

In der ersten Publikation der BRIM8-Studie zum Wert von Vemurafenib zeigte sich eine Verlängerung der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit sowohl in den Stadien IIC/IIIA/IIIB als auch im Stadium IIIC. Im Stadium IIIC war der Unterschied nicht signifikant mit überlappenden Konfidenzintervallen. Aufgrund des hierarchischen Studiendesigns wurde die Gesamtstudie als negativ bewertet [7].

Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Als zweites Arzneimittel aus dieser neuen Klasse von Immuntherapeutika wurde Nivolumab zugelassen, basierend auf einer randomisierten Studie im Vergleich zu Ipilimumab. Der G-BA hat Anfang 2019 für Nivolumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.

Mit Pembrolizumab wurde jetzt der zweite Anti-PD-1 Antikörper für die adjuvante Therapie im Stadium III zugelassen.

Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
------------------	-----------	-----------	---------------	----------------	---	---------------------------------------

Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002
Eggermont, 2015 [8] Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 27,6 ^{3,6} 0,664 p = 0,0008	n.e. ⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013
Weber, 2017 [9] Dossier	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10 mg / kg KG	Nivolumab	906	24,1 vs 30,8 ³ 0,65 p < 0,001	
Eggermont, 2018 [10]	Stadium III	Placebo	Pembrolizumab	1019	21,7 vs n.e. ³ 0,56 p < 0,001	

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

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Standard zur adjuvanten Therapie im Stadium III ist aufgrund der raschen Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Melanoms im Wandel. Optionen sind

- Interferon alpha, basierend auf der „Soll“-Empfehlung in der aktuellen S3 Leitlinie der AWMF [4]
- Nivolumab, basierend auf der Zulassungsstudie mit Überlegenheit gegenüber Ipilimumab [9]
- abwartendes Verhalten, basierend auf der Patienten-individuellen Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen der Immuntherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie KEYNOTE 054 zum randomisierten Vergleich von Pembrolizumab vs beobachtendem Abwarten. Die Studie wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als Studie EORTC 1325 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium III. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Datenschnitt für die Publikation war der 2. Oktober 2017, für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers der 2. Mai. 2018.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Eine eigene Auswertung zum Einfluss der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit aus der Studie KEYNOTE 054 liegt bisher nicht vor, eine Interimsanalyse ist nach Studienprotokoll nicht vorgesehen. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts hatten 30,1 der Patienten im Placebo-Arm einen

PD-1/PD-L1-Inhibitor als Folgetherapie erhalten versus nur 3,9% der Patienten im Pembrolizumab. Dieses Ungleichgewicht kann die Auswertung der Mortalität langfristig beeinflussen.

Wegen der hohen Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der metastasierten Situation ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudie erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.

Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054. Pembrolizumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,56; Median nicht erreicht). Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen sind stabil, der Hazard Ratio von 0,57 beim ersten Datenschnitt versus 0,56 beim zweiten Datenschnitt ist fast identisch.

Die Analysen der präspezifizierten Subgruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter ≤ 65 Jahre, Stadium III A-C, PD-L1-Expression oder BRAF-Mutationsstatus. Der Effekt von Pembrolizumab ist stärker bei Patienten mit Tumorulceration, der Unterschied aber statistisch nicht signifikant.

Die Daten zum rezidivfreien Überleben werden durch die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie unterstützt. Diese Zeit ist im Pembrolizumab-Arm signifikant länger (HR 0,40).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie KEYNOTE 054 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwendet. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Pembrolizumab bei 31,6% vs 18,5% im Kontrollarm. In der Auswertung aller Nebenwirkungen stehen im Vordergrund: Fatigue (37,1%), Hautreaktionen (28,3%), Diarrhoe (19,1%), Hypothyreose (14,3%), Arthralgie (12,0%) und Übelkeit (11,4%) Hyperthyreose (10,2%). Die Rate von Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen lag im Pembrolizumab- höher als im Placebo-Arm (13,0 vs 2,2%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Mit der institutseigenen Methodik wird der Vorteil von Pembrolizumab beim rezidivfreien Überleben als erheblich bewertet. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit dem Verfahren zu Nivolumab in der adjuvanten Immuntherapie des Melanoms wurden die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie gebracht [9]. Primäres Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven, langfristig die Reduktion der krebspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Die Festlegung eines abwartenden Verhaltens statt von Interferon alpha entspricht durchaus dem praktischen Vorgehen bei vielen Patienten aufgrund der nur relativ geringen Verbesserung der Überlebenszeit durch Interferon alpha und der hohen Rate belastender Nebenwirkungen. So hat sich auch die EORTC verhalten, die den alten Standard mit Interferon alpha in ihren vorherigen Standard intensiv geprüft hatte. In der aktuellen Situation ist auch Nivolumab eine angemessene ZVT nach der etwas früheren Zulassung und der Bewertung durch den G-BA von Anfang 2019.
- Endpunkte: Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Das rezidivfreie Überleben ist signifikant länger unter Pembrolizumab als unter Placebo. Eine Alternative ist das ereignisfreie Überleben mit Einschluss von Rezidiv und Tod als Ereignis. So versteht wohl auch der G-BA diesen Endpunkt, wie der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier anmerkt. Das Gesamtüberleben ist angesichts der Vielfalt und Heterogenität der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt zur Bewertung der Intervention „Pembrolizumab“ geeignet.
- Subgruppen: Subgruppenanalysen sind relevant für die Weiterentwicklung von Studien und Versorgung. Hier zeigten sich in KEYNOTE 054 keine signifikanten Unterschiede bei bisher als relevant eingestuften Parametern wie Tumorstadium, Alter oder PD-L1-Expression. Die Relevanz der Ulceration muss weiter beobachtet werden.
- Pembrolizumab oder Nivolumab? Im direkten Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo liegt der Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben bei 0,56, in indirekten Vergleich von Nivolumab vs Placebo lag er bei 0,53. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie.

7. Literatur

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. J Clin Oncol 27:6199-6206,2009. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799)
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: [10.1093/jnci/djq009](https://doi.org/10.1093/jnci/djq009)
4. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
5. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377:1813-1823, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539)
6. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al.: Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol 2018 (epub ahead of print). DOI: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219)

7. Maio M, Lewis K, Demidov L et al.: Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:510-520, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30106-2)
8. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:522-530, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
9. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 377:1824-1835, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030)
10. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 378:1789-1801, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand