

# Anlage III

## Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 7. Dezember 2015  |
| Stellungnahme zu  | Pembrolizumab Nr. 339, A15-33, Version 1.0, Stand 12. November 2015   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1;2).</p> <p>In Deutschland traten im Jahre 2010 je ca. 9600 Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf (3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von 1,8 % (3).</p> <p>Das MM ist verantwortlich für über 90 % der Sterbefälle durch maligne Hauttumoren in Deutschland (1). Im Jahr 2010 verstarben etwa 1600 Männer und 1100 Frauen an dieser Erkrankung (3). Das Lebenszeitrisiko, an einem MM zu versterben, beträgt in Deutschland 0,3 % für Männer und 0,2 % für Frauen (3).</p> <p>Die kurative Therapie des primären MM ist die komplette operative Entfernung des Tumors (R0) (1). Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen neben operativen, radiotherapeutischen und anderen lokaltherapeutischen auch verschiedene systemische medikamentöse Strategien zur Verfügung (1). In Deutschland sind in dieser Indikation zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dabrafenib</li><li>• Dacarbazin</li><li>• Lomustin</li><li>• Ipilimumab</li><li>• Nivolumab</li></ul> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pembrolizumab</li><li>• Vemurafenib</li></ul> <p>Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1). Dieser Rezeptor fungiert auf T-Zellen als „immune checkpoint“ und moduliert deren zytotoxische Effektorfunktionen (4). Normalerweise führt eine Interaktion von PD-1 mit den Liganden PD-L1 und PD-L2, welche von Immunzellen und Tumorzellen exprimiert werden, zu einer Inhibition der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion (5). Durch Hemmung der Aktivierung von PD-1 durch Pembrolizumab wird die zytotoxische T-Zell-Antwort, auch gegenüber Tumorzellen, potenziert (5).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |                  |                                |   |                         |  |   |   |                            |   |   |             |  |
|--|---|--|------------------|--------------------------------|---|-------------------------|--|---|---|----------------------------|---|---|-------------|--|
| IQWiG<br>Dossierbe-<br>wertung<br>S. 3, 11 | <p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Population der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom wurde in drei Subpopulationen unterteilt. Dementsprechend ergeben sich drei Fragestellungen, für die eine jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA bestimmt (Tabelle 1) wurde.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und dazugehörige ZVT</p> <table border="1" data-bbox="309 895 1164 1326"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>vorbehandelte Patienten</td> <td>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</td> <td>Dacarbazin oder Ipilimumab</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</td> <td>Vemurafenib</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einteilung grundsätzlich zu.</p> | Fragestellung  | Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 1 | vorbehandelte Patienten | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie | 2 | nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist | Dacarbazin oder Ipilimumab | 3 | nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist | Vemurafenib |  |
| Fragestellung                              | Anwendungsgebiet  | Zweckmäßige Vergleichstherapie   |                  |                                |   |                         |  |   |   |                            |   |   |             |  |
| 1  | vorbehandelte Patienten   | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie |                  |                                |   |                         |  |   |   |                            |   |   |             |  |
| 2  | nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist   | Dacarbazin oder Ipilimumab   |                  |                                |   |                         |  |   |   |                            |   |   |             |  |
| 3  | nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist   | Vemurafenib  |                  |                                |   |                         |  |   |   |                            |   |   |             |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
|  | <p>Für die Fragestellungen 2 und 3 entsprechen die vom G-BA ausgewählten ZVT aus Sicht der AkdÄ nicht dem heutigen therapeutischen Standard (1). Für Fragestellung 3 hätten neben Vemurafenib auch Dabrafenib und Ipilimumab als ZVT erwähnt werden müssen (1). Für Fragestellung 2 hätte die ZVT NUR Ipilimumab lauten sollen. Dacarbazin gilt nicht mehr als Therapie der Wahl bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist (1).</p> <p>Insofern ist aus Sicht der AkdÄ zu begrüßen, dass die Zulassungsstudie KEYNOTE 006 Ipilimumab als Komparator beinhaltete.</p>  |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossierbewertung,<br/>S. 4, 13–23</p> | <p><b><u>Studien</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE 002, eine multizentrische, multinationale, offene, aktiv kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Phase-II-Studie mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle drei Wochen (q3w) oder Pembrolizumab 10 mg/kg q3w oder Chemotherapie (Auswahl des Regimes durch behandelnden Arzt) bei Patienten mit Ipilimumab-refraktärem Melanom (6), wurde durch das IQWiG aus formalen Gründen nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen. Einige der angewandten Chemotherapieschemata haben in Deutschland keine Zulassung in dieser Indikation und es wurden nur die Daten für die gesamte Population der Patienten im Kontrollarm vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereicht.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>Dossier<br/>pU, Modul<br/>4A, S. 77</p> <p>Dossier<br/>pU, Modul<br/>4A, S. 75</p> | <p>Diese Studie liefert jedoch durchaus klinisch relevante Erkenntnisse; so beispielsweise für das Gesamtüberleben, bei dem kein Vorteil für Pembrolizumab gegenüber der angewandten Chemotherapie in den Intention-to-treat- oder Per-protocol-Analysen gezeigt werden konnte. Es bestand jedoch eine hohe Cross-over-Rate (48 %) und damit erhebliches Verzerrungspotenzial. Ferner werden in dieser Studie wichtige Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben, wie beispielsweise das Auftreten der schweren UE Myopathie, generalisierte Ödeme, Hypophyseninsuffizienz und Kolitis unter Pembrolizumab (6).</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE 006, eine multizentrische, multinationale, offene, aktiv kontrollierte, randomisierte, dreiarmige Phase-III-Studie mit Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen (q2w) oder q3w oder Ipilimumab 3 mg/kg q3w bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Ipilimumab (7). Koprimary Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Es wurden 834 Patienten randomisiert (40,4 % Frauen), das mediane Alter war 62 Jahre. Eine Mutation des BRAF-Gens fand sich bei 36,2 % der Patienten. Da zur Studienpopulation auch Patienten zählten, die bereits Vorbehandlungen erhalten hatten, aber auch Patienten ohne Vorbehandlung, lassen sich aus dieser Studie Patientenpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 extrahieren.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
|   | <p>Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, insbesondere für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (8).</p> <p>Die zwei unterschiedlichen Dosierungen von Pembrolizumab sind basierend auf den Ergebnissen des Vergleiches dieser Therapiearme ähnlich und sind somit als äquivalent anzusehen.</p> <p><b>Fragestellung 3</b></p> <p>Zu Fragestellung 3 wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.</p> |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossierbe-<br/>wertung<br/>S. 31–37,<br/>45–52</p> | <p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens hat das IQWiG folgende Endpunkte eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität (Symptomatik nach EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS)</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach EORTC QLQ-C30)</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Endpunktauswahl zu.</p>                    |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| <p>IQWiG<br/>Dossierbe-<br/>wertung,<br/>S. 35 (Tab.<br/>19)</p> <p>Dossier<br/>pU, Modul<br/>4B, S. 94</p> | <p>Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Es zeigten sich laut IQWiG statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab für die schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), schwerwiegenden UE und Therapieabbrüche wegen UE. Allerdings wurde hierbei die Operationalisierung des pU übernommen, was bedeutet, dass die Zeit bis zum Auftreten eines UE analysiert wurde. Für eine klinisch relevante Bewertung der Nebenwirkungen ist allerdings aus Sicht der AkdÄ deren kumulative Inzidenz in der Studienpopulation entscheidend und erst nachrangig die Zeit bis zu deren Auftreten.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens hat das IQWiG folgende Endpunkte eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität (Symptomatik nach EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS)</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach EORTC QLQ-C30)</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Endpunktauswahl zu.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)          |   |  |   |                 |       |                       |                              |  |
|-----------------|---|--|---|--|---|-----------------|-------|-----------------------|------------------------------|--|
|                 | <p>Beim Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.</p> <p>Tabelle 2</p> <table border="1" data-bbox="309 660 1167 999"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Pembrolizumab<br/>mediane Überlebenszeit in Monaten<br/>[95 % CI]</th> <th>Ipilimumab<br/>mediane Überlebenszeit in Monaten<br/>[95 % CI]</th> <th>Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br/>HR<br/>[95 % CI]<br/>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>n. b.</td> <td>15,4<br/>[9,8 – n. b.]</td> <td>0,65<br/>[0,44–0,96]<br/>0,032</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; n. b. = nicht berechenbar</p> <p>Allerdings ist das mediane Gesamtüberleben für die mit Pembrolizumab behandelten Patienten noch nicht erreicht, sodass der tatsächliche Überlebensvorteil noch nicht sicher abgeschätzt werden kann. Es müssen somit die endgültigen Studienergebnisse abgewartet werden.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik zeigte sich für Fatigue sowie für Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.</p> | Endpunkt   | Pembrolizumab<br>mediane Überlebenszeit in Monaten<br>[95 % CI] | Ipilimumab<br>mediane Überlebenszeit in Monaten<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert | Gesamtüberleben | n. b. | 15,4<br>[9,8 – n. b.] | 0,65<br>[0,44–0,96]<br>0,032 |  |
| Endpunkt        | Pembrolizumab<br>mediane Überlebenszeit in Monaten<br>[95 % CI]   | Ipilimumab<br>mediane Überlebenszeit in Monaten<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert       |  |   |                 |       |                       |                              |  |
| Gesamtüberleben | n. b.   | 15,4<br>[9,8 – n. b.]  | 0,65<br>[0,44–0,96]<br>0,032                                    |  |   |                 |       |                       |                              |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |  |   |   |         |                     |                     |                              |                        |                     |                     |                              |  |
|---|---|---|--|---|---|---------|---------------------|---------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|
| <p><b>Tabelle 3</b></p> <table border="1" data-bbox="309 576 1162 1046"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Pembrolizumab<br/>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br/>[95 % CI]</th> <th>Ipilimumab<br/>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br/>[95 % CI]</th> <th>Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br/>HR<br/>[95 % CI]<br/>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatigue</td> <td>43,0<br/>[42,0–84,0]</td> <td>24,0<br/>[22,0–42,0]</td> <td>0,66<br/>[0,49–0,91]<br/>0,010</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>87,0<br/>[85,0–95,0]</td> <td>69,0<br/>[42,0–93,0]</td> <td>0,67<br/>[0,46–0,97]<br/>0,034</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es in der sozialen Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.</p> |   | Endpunkt  | Pembrolizumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Ipilimumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert | Fatigue | 43,0<br>[42,0–84,0] | 24,0<br>[22,0–42,0] | 0,66<br>[0,49–0,91]<br>0,010 | Übelkeit und Erbrechen | 87,0<br>[85,0–95,0] | 69,0<br>[42,0–93,0] | 0,67<br>[0,46–0,97]<br>0,034 |  |
| Endpunkt  | Pembrolizumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI]  | Ipilimumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert                    |   |   |         |                     |                     |                              |                        |                     |                     |                              |  |
| Fatigue   | 43,0<br>[42,0–84,0]   | 24,0<br>[22,0–42,0]   | 0,66<br>[0,49–0,91]<br>0,010   |   |   |         |                     |                     |                              |                        |                     |                     |                              |  |
| Übelkeit und Erbrechen  | 87,0<br>[85,0–95,0]   | 69,0<br>[42,0–93,0]   | 0,67<br>[0,46–0,97]<br>0,034   |   |   |         |                     |                     |                              |                        |                     |                     |                              |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |  |   |   |                  |                        |                    |                              |  |
|--|---|---|--|---|---|------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|--|
|  | <p>Tabelle 4</p> <table border="1" data-bbox="309 576 1167 916"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Pembrolizumab<br/>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br/>[95 % CI]</th> <th>Ipilimumab<br/>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br/>[95 % CI]</th> <th>Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br/>HR<br/>[95 % CI]<br/>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>85,0<br/>[64,0 – n. b.]</td> <td>44,0<br/>[42,0–3,0]</td> <td>0,68<br/>[0,48–0,95]<br/>0,023</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Fragestellung 3</b><br/>Für Fragestellung 3 wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.</p> | Endpunkt  | Pembrolizumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Ipilimumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert | Soziale Funktion | 85,0<br>[64,0 – n. b.] | 44,0<br>[42,0–3,0] | 0,68<br>[0,48–0,95]<br>0,023 |  |
| Endpunkt   | Pembrolizumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI]  | Ipilimumab<br>mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen<br>[95 % CI] | Pembrolizumab vs. Ipilimumab<br>HR<br>[95 % CI]<br>p-Wert                    |   |   |                  |                        |                    |                              |  |
| Soziale Funktion                                 | 85,0<br>[64,0 – n. b.]  | 44,0<br>[42,0–3,0]  | 0,68<br>[0,48–0,95]<br>0,023   |   |   |                  |                        |                    |                              |  |
| IQWiG<br>Dossierbewertung,<br>S. 40–41,<br>55–58 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b><br/>Für Fragestellung 1 zeigte sich kein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><b>Fragestellung 2</b><br/>Für Fragestellung 2 zeigte sich ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allerdings</p>  |   |  |   |   |                  |                        |                    |                              |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                              | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| IQWiG<br>Dossierbe-<br>wertung,<br>S. 51, 52 | <p>ist das mediane Gesamtüberleben für die mit Pembrolizumab behandelten Patienten noch nicht erreicht, sodass der tatsächliche Überlebensvorteil noch nicht sicher quantifiziert werden kann. Es müssen somit die endgültigen Studienergebnisse abgewartet werden.</p> <p>Weiterhin zeigte sich ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab für die Endpunkte Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen. Das IQWiG bewertet dies folgendermaßen: „Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.“ Es ist aus Sicht der AkdÄ unklar, wieso diese Endpunkte als „nicht schwerwiegend / nicht schwer“ eingestuft werden. Das IQWiG stützt dies im Abschnitt „Bestimmung der Endpunktkategorie für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30“ auf eine Schätzung des Schweregrades der Symptome basierend auf den CTCAE-Schweregraden der erfassten UE. Dies erscheint der AkdÄ nicht zulässig, da es sich bei der Erfassung der UE und der Bewertung nach CTCAE um eine Fremdeinschätzung handelt, bei dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen dagegen um Selbsteinschätzung der Patienten. Die Ergebnisse der Fragebögen zu „patient reported outcomes“ sollten getrennt von den Ergebnissen der Erfassung von UE analysiert und bewertet werden. Außerdem sind die vom IQWiG erwähnten Daten der AkdÄ nicht zugänglich. Die AkdÄ folgt daher nicht der Einschätzung des IQWiG und empfiehlt, diesen Unterschied in die Quantifizierung des Zusatznutzens einzubeziehen.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Ein weiterer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab zeigte sich für den Endpunkt „soziale Funktion“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Zusammenschau dieser positiven Effekte und mit der Einschränkung des hohen Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen begründet. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch durch die noch vorläufigen Daten zum primären Endpunkt Gesamtüberleben nicht quantifizierbar.</p> <p><b>Fragestellung 3</b></p> <p>Für Fragestellung 3 wurden keine geeigneten Daten vorgelegt, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> |   |
|                 | <p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ empfiehlt für Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festzulegen.</p> <p>Für Fragestellungen 1 und 3 ist ein Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ nicht belegt.</p> <p>Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und nach Vorlage der endgültigen Studienergebnisse inklusive aussagekräftiger Sicherheitsdaten erneut zu bewerten.</p>   |   |

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF-Registriernummer: 032-024OL. Version 1.1, Stand: Februar 2013.
2. Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE kompakt 2012; 3 (4).
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile). 9. Ausgabe, Berlin, 2013.
4. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® - Pembroluzimab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003820/WC500190992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/003820/0000, Doc.Ref.: EMA/444458/2015. London, 21. Mai 2015.
5. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12: 252-264.
6. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al.: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 908-918.
7. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.
8. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.