



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Pembrolizumab

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten.....	14
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	62
5.3	Stellungnahme der DGHO, DGU.....	68
5.4	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	94
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	99
5.6	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	107
D.	Anlagen.....	112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	125

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag

nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 24. Januar 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Januar 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 22. Juni 2022 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Melanoms bei Patienten ab 12 Jahren“, d.h. spätestens am 20. Juli 2022.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnten neben Pembrolizumab keine weiteren zugelassenen Arzneimittel identifiziert werden. Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets sind Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das fortgeschrittene/metastasierte Nierenzellkarzinom sowie für die ausschließlich palliative Anwendung nicht berücksichtigt worden.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapieoption wäre im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell eine Strahlentherapie denkbar. Jedoch finden sich in der betrachteten Evidenz hierzu keinerlei Empfehlungen, weshalb eine Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:
Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Oktober 2022):
 - Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms (nicht verordnungsfähig)
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie

Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und findet sich in der, dem pharmazeutischen Unternehmer mit der Niederschrift zugehenden „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich hinsichtlich einer adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms keine Empfehlungen für eine aktive Therapie ableiten. Bisher gibt es keine Belege für den Nutzen einer adjuvanten Therapie in der vorliegenden Therapiesituation. Ergebnisse von Phase III-Studien mit zielgerichteten Therapien zeigten bislang keine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo, waren aber mit einer hohen Toxizität assoziiert.

Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das beobachtende Abwarten die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 564 zugrunde. In der Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie² und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern. Ein erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED)³. Insgesamt 994 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 496, Kontrollarm: N = 498). Die Stratifizierung erfolgte nach dem Merkmal Metastasenstatus (M1 NED vs. M0). Innerhalb von M0 wurde zusätzlich stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA).

² Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0), 2021

³ Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.

Die Patientinnen und Patienten durften noch keine systemische Therapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erhalten haben und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 befinden. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren mit Mittel etwa 58 Jahre alt, überwiegend männlich (70 % vs. 72 %) und wiesen einen ECOG-PS von 0 (etwa 85 %) auf.

Die Behandlung mit Pembrolizumab entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aus anderen Gründen behandelt.

Die Studie KEYNOTE 564 startete im Juni 2017 und ist noch laufend. Sie wurde an 212 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten in der europäischen Union (38 %) oder Nordamerika (etwa 26 %) eingeschlossen wurde.

Es liegen aktuell zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 handelt es sich um die a priori festgelegte primäre Analyse zum primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Rationale für die Durchführung des zweiten Datenschnitts vom 14. Juli 2021 war auf Basis der Angaben im Dossier unklar. Im Stellungnahmeverfahren führte der pharmazeutische Unternehmer aus, dass der 2. Datenschnitt von der EMA angefordert wurde. Zu diesem Datenschnitt liegen Auswertungen zu Endpunkten der Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Allerdings liegen patientenberichtete Endpunkte (PROs) der Kategorie Morbidität und Lebensqualität ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Für die vorliegende Bewertung werden die PROs aus dem 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass zum 2. Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkte werden die Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.

Die deutsche S3-Leitlinie⁴ empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.

⁴ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die Angaben zu allen Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.

Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.

Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran.

Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Lokalrezidiv, Fernmetastasen und Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben dargestellt.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Somit ist das Auftreten eines Rezidivs patientenrelevant.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen basierend auf der Prüfarzteinschätzung sowie als Sensitivitätsanalyse Auswertungen basierend auf einem verblindetem, zentralen und unabhängigen Komitee (BICR) vor.

Es zeigt sich sowohl für die Rezidivrate, als auch für das krankheitsfreie Überleben gemäß Prüfarzteinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben, liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) vor, wobei für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M0 ein deutlicher Vorteil und für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M1 NED ein sehr deutlicher Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt wird. Für den Endpunkt Rezidive operationalisiert als Rezidivrate liegt keine Effektmodifikation vor.

Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich für das krankheitsfreie Überleben, die Ereignisrate sowie das ereignisfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Für die Rezidivrate gemäß BICR liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Grundsätzlich stellt in der vorliegenden Situation, einem Vergleich einer aktiven Substanz gegenüber Placebo, insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab und einer daraus resultierenden möglichen Entblindung des Prüfpersonals die Operationalisierung gemäß BICR die geeignete Auswertungsmethode dar. Im vorliegenden Fall wurde jedoch im Studienverlauf die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet, sobald das Prüfpersonal ein Rezidiv festgestellt hatte. In diesen Fällen konnte somit keine Überprüfung und ggf. abweichende Einschätzung durch das BICR erfolgen, sodass die Daten gegebenenfalls unvollständig sind. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation dieser Daten.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 564 mittels FKSI-DRS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte jeweils Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Die Endpunkte wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben anhand des FKSI-DRS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt.

Für die Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt. Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels FKSI-DRS und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 564 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Der Endpunkt wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Endpunkt Rezidive für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 564 anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Die Endpunkte wurden bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit zeigen sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Dieser Nachteil wird für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als moderat und für Abbruch wegen UEs als deutlich eingestuft.

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Zudem zeigt sich für die Endpunkte Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

Subgruppenanalysen zum Metastasenstatus (M0 vs M1 NED)

Für das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) liegt eine Effektmodifikation für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben, vor. Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (Gesamtüberleben,

Rezidivrate, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte der Nebenwirkungen) liegen im Dossier nicht vor und wurden auch nicht im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Dies wird vom G-BA kritisch gesehen, da unklar ist, in wie fern sich die Effektmodifikation für das Merkmal Metastasenstatus beim krankheitsfreien Überleben auf die anderen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere die Nebenwirkungen, auswirkt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht, liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 564 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie⁵ und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) gewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der Verbesserung lässt sich unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeiten und der wenigen aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab im Endpunkt Rezidive vor, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Für die patientenberichteten Endpunkte in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt. Somit wird für Pembrolizumab ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0), 2021

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEXNOTE 564.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund des sinkenden Rücklaufs von Fragebögen im Studienverlauf als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo von Limitationen in der Verblindung und daher von einem tendenziell erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.

Eine relevante Unsicherheit ergibt sich dahingehend, dass nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen für das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vorliegen, sondern ausschließlich für den primären Endpunkt DFS. Diesbezüglich ist unklar, in wie fern sich die beim Endpunkt DFS vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus auch auf andere patientenrelevante Endpunkte, insbesondere die Nebenwirkungen auswirkt.

Für den Endpunkt Rezidive ergeben sich aufgrund der vorliegenden Operationalisierung Unsicherheiten: Die Ergebnisse der Analysen gemäß Prüferärztin/ Prüferarzt unterscheiden sich im Vergleich zur Analyse gemäß BICR. Bei den Auswertungen gemäß Prüferärztin/ Prüferarzt kann es aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab zu einer Entblindung des Prüfpersonals kommen. Die Analysen gemäß BICR sind gegebenenfalls unvollständig, da die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet wurde, sobald das Prüfpersonal ein Rezidiv festgestellt hatte.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 564 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der Verbesserung lässt sich unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeiten und der wenigen aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab im Endpunkt Rezidive vor, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Für die patientenberichteten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt.

Die Aussagesicherheit wird insbesondere aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Unsicherheiten im Endpunkt Rezidive als Anhaltspunkt eingestuft.

Zusammenfassend wird für Pembrolizumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird im Bereich der Obergrenze erwartet. Sie kann auch darüber hinaus liegen, da Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose und einer Nephrektomie im Krankheitsverlauf nicht berücksichtigt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Die maximale Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ist mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein.

Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17
	oder			
	1 x pro 42 Tage-Zyklus	8,7	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel

mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Dezember 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022 / 6. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie, vorbehandelte Patienten)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 08.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 20.02.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Januar 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten UE, SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 564

Studiendesign: doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, Phase 3

Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo²

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 sowie 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 14. Juli 2021)					
	496	n. e. 23 (4,6)	498	n. e. 43 (8,6)	0,52 [0,31; 0,86] 0,011

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-71) und dem Addendum (A22-128) sofern nicht anders indiziert.

² Die in der Studie KEYNOTE 564 durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Rezidive (Datenschnitt vom 14. Juli 2021) (gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt)					
Rezidivrate ^a	496	– 114 (23,0)	498	– 169 (33,9)	RR: 0,68 [0,55;0,83] < 0,001 ^b
Lokalrezidiv	496	– 17 (3,4)	498	– 32 (6,4)	–
Fernmetastasen	496	– 91 (18,3)	498	– 134 (26,9)	–
Tod	496	– 6 (1,2)	498	– 3 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben	496	n. e. 114 (23,0)	498	n. e. 169 (33,9)	0,63 [0,50; 0,80] < 0,001
Rezidive (Datenschnitt vom 14. Juli 2022) - Ergänzende Darstellung (gemäß BICR)					
Rezidivrate ^a	477 ^b	– 117 (24,5 ^b)	469 ^b	– 141 (30,1 ^b)	RR: 0,82 [0,66; 1,01] 0,058 ^b
krankheitsfreies Überleben	496	n. e. 117 (23,6)	498	n. e. 141 (28,3)	0,78 [0,61; 0,99] 0,043
Ereignisrate (Rezidiv-/Progressionsrate) ^c	496 ^b	– 133 (26,8)	498 ^b	– 167 (33,5)	RR: 0,80 [0,66; 0,97] 0,022 ^b
ereignisfreies Überleben ^c	496	– 133 (26,8)	498	– 167 (33,5)	0,75 [0,60; 0,94] 0,013

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik							
FKSI-DRS^d (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	-0,68 [-1,06; -0,30] k. A. SMD ^b : -0,24 [-0,37; -0,10]
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^e (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
Erschöpfung	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)	2,59 [0,71; 4,47] k. A. SMD ^b : 0,18 [0,05; 0,32]
Übelkeit und Erbrechen	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)	1,23 [0,30; 2,15] k. A. SMD ^b : 0,18 [0,04; 0,31]
Schmerzen	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)	1,24 [-0,71; 3,20] k. A.
Dyspnoe	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)	2,51 [0,65; 4,38] k. A. SMD ^b : 0,18 [0,05; 0,31]
Schlaflosigkeit	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)	1,71 [-0,64; 4,06] k. A.
Appetitverlust	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)	3,05 [1,51; 4,60] k. A. SMD ^b : 0,26 [0,13; 0,40]
<i>(Fortsetzung)</i>							
Verstopfung	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)	0,27 [-1,48; 2,01] k. A.

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Diarrhö	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)	0,60 [-1,01; 2,22] k. A.
Gesundheitszustand (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
EQ-5D-5L VAS ^c	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	-1,08 [-2,47; 0,30] k. A.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30^d (Datenschnitt vom 14. Dezember 2020)							
globaler Gesundheitsstatus	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	-3,45 [-5,20; -1,69] k. A. SMD ^b : -0,26 [-0,39; -0,13]
körperliche Funktion	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	-1,46 [-2,73; -0,18] k. A. SMD ^b : -0,15 [-0,29; -0,02]
Rollenfunktion	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	-2,31 [-4,22; -0,39] k. A. SMD ^b : -0,16 [-0,29; -0,03]
emotionale Funktion	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	-2,11 [-3,86; -0,37] k. A. SMD ^b : -0,16 [-0,29; -0,03]

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
kognitive Funktion	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	-1,83 [-3,46; -0,19] k. A. SMD ^b : -0,15 [-0,28; -0,02]
soziale Funktion	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	-3,33 [-5,17; -1,50] k. A. SMD ^b : -0,24 [-0,37; -0,11]

Nebenwirkungen

(Datenschnitt vom 14. Juli 2021)

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse (UE)^f (ergänzend dargestellt)					
	488	470 (96,3)	496	453 (91,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^f					
	488	101 (20,7)	496	57 (11,5)	1,80 [1,33; 2,43] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^f					
	488	157 (32,2)	496	88 (17,7)	1,81 [1,44; 2,28] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
	488	103 (21,1)	496	11 (2,2)	9,52 [5,18; 17,50] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	488	k. A.	496	k. A.	–

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b
Immunvermittelte SUEs	488	42 (8,6)	496	1 (0,2)	42,69 [5,90; 308,94] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs	488	45 (9,2)	496	3 (0,6)	15,25 [4,77; 48,73] < 0,001
endokrine Erkrankungen (schweres UE, SOC)	488	12 (2,5)	496	1 (0,2)	12,20 [1,59; 93,44] 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schweres UE, SOC)	488	10 (2,0)	496	2 (0,4)	5,08 [1,12; 23,07] 0,019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE, SOC)	488	24 (4,9)	496	9 (1,8)	2,71 [1,27; 5,77] 0,010
Untersuchungen (schweres UE, SOC)	488	27 (5,5)	496	4 (0,8)	6,86 [2,42; 19,46] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schweres UE, SOC)	488	26 (5,3)	496	14 (2,8)	1,89 [1,00; 3,57] 0,047

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b
<p>^a Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Rezidivrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet</p> <p>^b Berechnung des IQWiG (RR, KI, p-Wert, SMD)</p> <p>^c Der Endpunkt ereignisfreies Überleben basiert auf den Bewertungen eines BICR. Er umfasst die Ereignisse Rezidiv (lokales Rezidiv oder Fernmetastasen) bei zu Baseline tumorfreien Patientinnen und Patienten oder Krankheitsprogression bei Patientinnen und Patienten, die zu Baseline zwar durch die Prüferin bzw. den Prüfer, nicht aber durch das BICR als tumorfrei eingeschätzt wurden, oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des Krankheitsstatus zu Baseline erfolgte auf Grundlage von Baseline-Scans.</p> <p>^d Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus 0 bis 100, EQ- 5D VAS 0 bis 100, FKSI-DRS 0 bis 36).</p> <p>^e Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^f Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BICR = Blinded Independent Central Review; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); SOC = Systemorganklasse; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

ca. 1518-1973 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	85 997,44 € - 91 372,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 - 17	800 € - 1 700 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach

Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 20.02.2023 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Dezember 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, I



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, Monotherapie, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-833)

Modul 1

(PDF 470,90 kB)

Modul 2

(PDF 533,96 kB)

Modul 3A

(PDF 940,77 kB)

Modul 4A

(PDF 5,53 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 2,85 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,19 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/865/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Januar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,03 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-833*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, I
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
Ipsen Pharma GmbH	17.11.2022
Roche Pharma AG	17.11.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
DGHO, DGU	23.11.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Sahakyan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Schiefer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Eberle	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ipsen Pharma GmbH						
Frau Kucka	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Stiefel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hoffmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Reifschneider	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Beyer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Herr Prof. Dr. Bergmann	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 564</i></p> <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab („KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt“) wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Gabe von Placebo) <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus einer Abwägung der positiven Effekte für den Endpunkt Rezidive sowie einer Reihe von negativen Effekten bei Nebenwirkungen. In der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564 nicht interpretierbar sind.</p> <p>Dieser Einschätzung folgt MSD nicht.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 564 zeigt Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Beobachtendem Abwarten (operationalisiert als die Gabe von Placebo) eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Läsionen. Insbesondere die beobachteten erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben mit einhergehender Senkung des Sterberisikos spiegeln neben der langfristigen Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen den hohen patientenrelevanten Nutzen wider.</p> <p>Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch ist die Senkung des Sterberisikos und die Vermeidung eines Rezidivs das primäre Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms und dadurch entscheidend. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen durch eine adjuvante Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich unter Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT- Beobachtendem Abwarten und es überwiegen die</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab gegenüber zur zVT - Beobachtendem Abwarten.</p> <p>Insgesamt ergibt sich somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA ein</p> <p>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite, I.33, I.36 – I.38	<p>Anmerkung:</p> <p>„Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [14-16]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.“</p> <p>„In der vorliegenden Situation ist unklar, ob der in der Studie KEYNOTE 564 beobachtete Effekt im Gesamtüberleben bei adäquater Verwendung einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie in der Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs weiterhin bestünde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564 nicht interpretierbar.“</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien bilden den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab:“</p> <p>„Aus den Angaben des Dossiers geht nicht hervor, warum nur 41,1 % bzw. 30,9 % (je nach Bezugsgröße: Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) der Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Angaben ist somit insgesamt fraglich, ob im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 die Patientinnen und Patienten eine adäquate Folgetherapie erhalten haben.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie und darüber hinaus unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (1). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt und als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	<p>In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Planung und Durchführung einer Zulassungsstudie erfolgt eine Abwägung der Sicherheit, der Aussagekraft der zu erreichenden Endpunkte, und auch ethischer Überlegungen. Dabei gehört unter anderem die Anwendung einer Folgetherapie nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung. Insbesondere bei onkologischen Erkrankungen werden nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung mehrere wirksame Therapieoptionen sequenziell eingesetzt. Bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen gehört dieses Vorgehen zum Standard.</p> <p>In der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für das Gesamtüberleben ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]; p = 0,011) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 96,6 % im Interventionsarm und bei 93,5 % im Kontrollarm.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Placebo.</p>	<p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie¹ empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die</p>

¹ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb das IQWiG diesen Endpunkt nicht in seiner Nutzenbewertung herangezogen hat. Aus Sicht von MSD muss der Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden und <u>ohne</u> den Einfluss der in der Studie verwendeten Folgetherapien bewertet werden.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass die Patienten in der Studie KEYNOTE 564 nach dem Rezidivieren der Erkrankung mit den in der deutschen S3-Leitlinie (2) empfohlenen Therapien als mögliche Folgetherapie adäquat behandelt wurden.</p> <p>Nach rezidivierender Erkrankung ist vom Arzt individuell zu bewerten, ob eine weitere lokale Therapie oder eine systemische Therapie im palliativen Setting angewendet wird:</p> <p>Lokale Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim Vorliegen eines Rezidivs nach einer partiellen oder kompletten Nephrektomie besteht unter anderem die Empfehlungen zu lokalen Maßnahmen, wie Operation oder Strahlentherapie (2). In Abhängigkeit von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung wird der Stellenwert lokaler Therapien wie folgt beschrieben: 	<p>Angaben zu allen Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.</p> <p>Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran.</p> <p>Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Operation: Bei metachroner Metastasierung sollten solitäre Befunde lokal therapiert werden. Bei kurativer Intention und kompletter Resektabilität sollte unabhängig vom Organsystem eine Operation erwogen werden (2). ○ Strahlentherapie: Bei einer Oligometastasierung in einem Organsystem und nicht komplett resektablen Metastasen oder Inoperabilität des Patienten sollte entweder eine hochdosierte externe Radiotherapie oder eine Radiochirurgie/ Stereotaktische Radiotherapie durchgeführt werden. Treten metachron mehrere Metastasen in nur einem Organsystem auf, sollte eine lokale Behandlung geprüft werden (2). ● Insgesamt erhielten 9 (8,3 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm bzw. 12 (7,2 %) im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 eine Strahlentherapie. Eine Operation wurde bei 20 (18,5 %) der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im 	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Interventionsarm durchgeführt bzw. bei 34 (20,5 %) im Vergleichsarm (2. Datenschnitt, s. Tabellen im Anhang).</p> <p>Systemische Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien für das lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms soll eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Kombinationstherapie gegeben werden. • Insgesamt erhielten 55 (50,9 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm bzw. 77 (46,4 %) im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 eine systemische Folgetherapie (2. Datenschnitt s. Tabellen im Anhang). • In der Studie KEYNOTE 564 erhielten 10 (9,3 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm und 30 (18,1 %) im Vergleichsarm eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie (2. Datenschnitt s. Tabellen im Anhang). • Als alternative Therapieoption empfiehlt die S3-Leitlinie bei Patienten und Patientinnen eine gegen VEGF- / 	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>VEGFR-zielgerichtete Therapien, wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann (3). Des Weiteren tritt ein Rezidiv unter der adjuvanten Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten (ein gängiger cut-off in der onkologischen Behandlung) auf, kann man bei der Folgetherapie nach Adjuvanter Behandlung von einer Zweitlinienbehandlung ausgehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie KEYNOTE 564 erhielten 48 (44,4 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm und 59 (35,5 %) im Vergleichsarm eine gegen VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie (2. Datenschnitt s. Tabellen im Anhang). <p>Somit wurden ca. 80 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv der Studie KEYNOTE 564 mit leitliniengerechten Folgetherapien behandelt.</p> <p>Daher bilden die verabreichten Folgetherapien der Studie KEYNOTE 564 aus Sicht von MSD den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs adäquat ab.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Besonders im adjuvanten Setting bedeutet eine Folgetherapie oftmals den Übergang von einer kurativen in eine palliative Therapiesituation, vor allem, wenn Fernmetastasen auftreten. Dies geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher. Im Rahmen der Folgetherapie kann es zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen, daher bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p>Daher ist aus Sicht von MSD der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90]; p = 0,008) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Placebo.	
Seite, I.37 Zeile	<p>Anmerkung: „Dies ist in der vorliegenden Fragestellung – der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms – von besonderer Bedeutung: die Behandlung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie ist bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung mit einem Überlebensvorteil verbunden. Die zu beantwortende Fragestellung ist daher, ob das Gesamtüberleben verbessert wird, wenn als krankheitsfrei geltende Patientinnen und Patienten die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt dass wie bisher eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie erst nach dem Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird [20].“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab sind Patienten zur <u>adjuvanten Behandlung</u> des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen, berücksichtigt. Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 Patienten ab Stadium II-IV.</p> <p>Trotz kurativ intendierter Entfernung des Tumors, treten bei Patienten ab Stadium II vermehrt Rezidive auf (und sie versterben an den Folgen der Erkrankung). Für Patienten mit erhöhtem Risiko liegt die 5 Jahres-Rezidivrate nach Nephrektomie bei etwa 40 % (4). Für Patienten mit positiven Lymphknoten werden Rezidivraten von 64 bis 80 % berichtet (5, 6). Die meisten Rezidive des Nierenzellkarzinoms treten innerhalb von drei Jahren nach der Nephrektomie auf (43 % im ersten Jahr, 70 % innerhalb von zwei Jahren, 80 % innerhalb von drei Jahren) (7),</p> <p>Bis zur Zulassung von Pembrolizumab für das vorliegende AWG gab es keine Belege für den Nutzen einer anderen zielgerichteten adjuvanten Therapie. Sechs randomisierte Phase-III-Studien wurden zur Thematik der adjuvanten Therapie durchgeführt (8-13). Mit</p>	<p>einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht, liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 564 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie² und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) gewertet.</p>

² Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0), 2021

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausnahme von Sunitinib in der Studie S-TRAC konnte für diese Studien keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erzielt werden, für das Gesamtüberleben konnte keine der Studien einen Vorteil zeigen.</p> <p>Es besteht also ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen für eine adjuvante Therapie mit dauerhaftem klinischem Nutzen und potenziell kurativer Wirkung. Besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv (14, 15) ist eine adjuvante Therapie von hoher Relevanz, um das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.</p> <p>Pembrolizumab zeigte nun als einziger Wirkstoff auch in der adjuvanten Situation patientenrelevante Vorteile. Die Behandlung mit Pembrolizumab führte bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine im Vergleich zu Placebo wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms darstellt. Aufgrund</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt. Somit wird für Pembrolizumab ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studiendaten wird in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO), der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Pembrolizumab bereits als eine Therapieoption für operable Nierenzellkarzinom-Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv (nach Studiendefinition) aufgeführt (3, 16-18). Durch diese Empfehlungen ist bereits der aktuelle Stellenwert der adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Pembrolizumab nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen in der Therapielandschaft ersichtlich.</p> <p>Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen somit erstmals eine äußerst wirksame adjuvante Therapie in Form eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite, I.24 Zeile	<p>Anmerkung:</p> <p>„Insgesamt ist somit aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, aus welchem Anlass der Datenschnitt vom 14.06.2021 durchgeführt wurde. Es ist insbesondere nicht ersichtlich, dass es sich um einen a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitt handelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 14.12.2020 herangezogen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Laut Formatvorlage für Modul 4 kann auf „die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts [...] verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt)“.</p> <p>Für die bewertungsrelevante Studie KEYNOTE 564 wurden zwei Datenschnitte durchgeführt: die erste Interimsanalyse (IA1) sowie der 2. Datenschnitt. Letzterer wurde auf Nachfrage der</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es liegen aktuell zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 handelt es sich um die a priori festgelegte primäre Analyse zum primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Rationale für die Durchführung des zweiten Datenschnitts vom 14. Juli 2021 war auf Basis der Angaben im Dossier unklar. Im Stellungnahmeverfahren führte der pharmazeutische Unternehmer aus, dass der 2. Datenschnitt von der EMA angefordert wurde. Zu diesem Datenschnitt liegen Auswertungen zu Endpunkten der Mortalität,</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsbehörden für die Endpunkte Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen durchgeführt (14. Juni 2021). So hat die europäische Zulassungsbehörde EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens explizit Ergebnisse zu aktuellen Daten (insbesondere zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben) angefordert. MSD ist dieser Aufforderung gefolgt und hat Daten des Datenschnitts vom 14. Juni 2021 nachgereicht. Die Durchführung dieses 2. Datenschnitts wurde des Weiteren im 5. Amendment zum Studienprotokoll der KEYNOTE 564 aufgenommen. Primäres Ziel dieses zweiten Datenschnitts war, die Robustheit der ersten Interimsanalyse vom 14. Dezember 2020 zu zeigen. Es handelt sich hierbei also zweifelsfrei um einen von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitt, dessen Ergebnisse auch als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung gelten.</p> <p>MSD leitet den Zusatznutzen im Nutzendossier folglich (mit Ausnahme der patientenberichteten Endpunkte) von den Ergebnissen des 2. Datenschnitts ab. Im Vergleich zur IA1 liegen für den 2. Datenschnitt Daten mit 6 Monate längerem Follow-Up vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus Sicht von MSD primär der 2. Datenschnitt vom 14. Juni 2021 zur Ableitung des</p>	<p>Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Allerdings liegen patientenberichtete Endpunkte (PROs) der Kategorie Morbidität und Lebensqualität ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Für die vorliegende Bewertung werden die PROs aus dem 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass zum 2. Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkte werden die Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzens heranzuziehen, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines A. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man2017 20.11.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e VK. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Juni Konsultationsfassung2022 20.11.2022. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Mai2022 20.11.2022. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines#section2>.
4. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Seminars in oncology*. 2013;40(4):482-91.
5. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *Eur Urol Focus*. 2019;5(5):857-66.
6. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of urology*. 2005;174(2):466-72; discussion 72; quiz 801.
7. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Reviews in urology*. 2006;8(1):1-7.
8. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(34):4064-75.
9. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10032):2008-16.
10. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *European urology*. 2018;73(1):62-8.
11. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *The New England journal of medicine*. 2016;375(23):2246-54.
12. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(35):3916-23.
13. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced

Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *European urology*. 2021;79(3):334-8.

14. Correa AF, Jegede O, Haas NB, Flaherty KT, Pins MR, Messing EM, et al. Predicting Renal Cancer Recurrence: Defining Limitations of Existing Prognostic Models With Prospective Trial-Based Validation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(23):2062-71.

15. Marconi L, Sun M, Beisland C, Klatte T, Ljungberg B, Stewart GD, et al. Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clinical genitourinary cancer*. 2021;19(2):e92-e9.

16. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2021.

17. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer (Version 4.2022). 2021.

18. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021.

Anhang: Tabellen zur ersten Folgetherapie

Table 1

Summary of Participants by the Status of Receiving
First Subsequent Oncologic Therapy (Systemic or Radiation or Surgery)
(Intention-to-Treat Population)

First Subsequent Oncologic Therapy	Study: KEYNOTE 564 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =84	Placebo N ^b =123
Status of First Subsequent Oncologic Therapy, n (%)		
Received first subsequent systemic therapy	55 (65.5)	77 (62.6)
Received first subsequent radiation therapy	9 (10.7)	12 (9.8)
Received first subsequent surgery	20 (23.8)	34 (27.6)
a: Database Cutoff Date: 14JUN2021		
b: Number of participants: intention-to-treat population, participants who received subsequent oncologic therapy		

Table 2
 Summary of First Subsequent Oncologic Systemic Therapy
 (Intention-to-Treat Population)

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	496		498	
First Line Subsequent Oncologic Systemic Therapy				
Yes	55	(11.1)	77	(15.5)
Anti-PD1/PD-L1 therapies ^a	10	(2.0)	30	(6.0)
VEGF/VEGFR targeted therapies ^b	48	(9.7)	59	(11.8)
Others ^c	6	(1.2)	21	(4.2)
No	441	(88.9)	421	(84.5)
<p>a: Included pembrolizumab, avelumab, nivolumab, atezolizumab and durvalumab. b: Included axitinib, pazopanib, sunitinib, sorafenib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib, and bevacizumab. c: Included all other anticancer drugs than "anti PD1/PDL1 therapies" and "VEGF/VEGFR targeted therapies". The total number of participants in the subcategories under any subsequent anticancer drug therapy can exceed the total number of participants with any subsequent anticancer drug therapy because a participant can have multiple types of subsequent anticancer drug therapy. Database Cutoff Date: 14JUN2021</p>				

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 1447
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Die MSD Sharp & Dohme GmbH hat für den Wirkstoff Pembrolizumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgte am 01.11.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: 2022-08-01-D-833) bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1) [2].</i></p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) von BMS ist u.a. zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen [3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Würdigung der Ergebnisse zum Endpunkten Mortalität</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie KEYNOTE 564 herangezogen. Die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie KEYNOTE 564 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo (operationalisiert als beobachtendes Abwarten) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen [4].</p> <p>In der Studie zeigte sich unter Pembrolizumab ein deutlicher Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]; $p = 0,011$). Damit wird das Risiko der Patient:innen unter Pembrolizumab-Therapie zu versterben im Vergleich zur zVT um 48% gesenkt [4].</p> <p>Laut IQWiG sind die Daten zum Gesamtüberleben jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da insgesamt keine verwertbaren Daten durch den pU vorgelegt wurden. Die Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben sind laut IQWiG aufgrund der unzureichenden Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapie im Vergleichsarm nicht interpretierbar. Es bliebe unklar, ob der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben auch bei leitlinienkonformer Behandlung bestünde [1].</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass nicht klar hervorgeht, warum nur 30,9 % aller Patient:innen im Kontrollarm nach Auftreten eines Rezidivs mit Immuncheckpoint-Inhibitoren leitlinienkonform im Rahmen der ersten Folgetherapie behandelt wurden [1].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Position BMS:</u></p> <p>Der Ausschluss der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Bezug auf die Verwertbarkeit der Daten von Pembrolizumab wurde ohne Beteiligung von medizinischen Fachgesellschaften oder auch Patientenvertretern erstellt. In dem kommenden Stellungnahmeverfahren sollten daher die Positionen von Patientenvertretern und relevanten Fachgesellschaften gehört werden, um die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus Patienten- und Behandlersicht kritisch zu würdigen.</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie¹ empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten</p>

¹ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die Angaben zu allen Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.</p> <p>Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran.</p> <p>Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG-Berichte - Nr. 1447 Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5950/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-833.pdf.
2. Merck Sharp & Dohme B. V. (2022): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 12.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2022): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2022 [Zugriff: 12.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Merck Sharp & Dohme B. V. (2022): Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. [Zugriff: 12.11.2022]. URL: [2022_07_18_Modul4A_Pembrolizumab.pdf \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/downloads/2022_07_18_Modul4A_Pembrolizumab.pdf).

5.3 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum		23. November 2022
Stellungnahme zu		Pembrolizumab Nierenzellkarzinom
Stellungnahme von		DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das erste frühe Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms. Pembrolizumab (Keytruda®) ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von Metastasen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv besteht. 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 Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 858 1370 1106"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Beobachten des Verhalten</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Zweckmäßige Vergleichstherapie (abwartendes Beobachten) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Beobachten des Verhalten	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Beobachten des Verhalten	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt														

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE 564 bei Pat. mit klarzelligem Nierenkarzinom und intermediär-hohem oder hohem Rezidivrisiko. • Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit. Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch unreif. • Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen lag bei 32% im Pembrolizumab- versus 18% im Placebo-Arm. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 21,1% im Pembrolizumab- vs 2,2% im Placebo-Arm. • Bei den Daten zur Lebensqualität zeigten sich Unterschiede in verschiedenen Skalen, die Werte lagen jedoch nicht vollständig außerhalb des vordefinierten Irrelevanzbereichs. <p>Pembrolizumab ist das erste Arzneimittel in der adjuvanten Therapie von Pat. mit Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, welches das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht [1, 2].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapie der Wahl beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Resektion. Alternativ stehen die radikale und die partielle Nephrektomie zur Verfügung. Der frühere Goldstandard war die offene, radikale Nephrektomie mit Resektion der Gerota - Faszie, der ipsilateralen Nebenniere und der regionalen Lymphknoten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Die partielle Nephrektomie hat das Ziel der Erhaltung funktionsfähigen Nierengewebes. Eine postoperative Niereninsuffizienz ist ein negativer prognostischer Faktor.</p> <p>Die meisten Studien in der adjuvanten Situation für diverse Ansätze der Immuntherapie, z. B. Interferon oder Tumorstoffe, waren negativ. Mehrere randomisierte Studien mit Tyrosinkinasehemmern (Assure, S-TRAC, PROTECT) zeigten mit Ausnahme von Sunitinib in der S-TRAC-Studie keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) [3-5], ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde bisher nicht gezeigt.</p> <p>Nach Resektion von Metastasen, vor allem in Lunge, Leber und Gehirn, wurden langanhaltende Remissionen beobachtet worden. Deshalb wird diese Maßnahme nach sorgfältigem Staging für Patienten empfohlen, bei denen eine R0 Resektion möglich ist [6-8].</p> <p>Es wurde mehrere Phase III-Studien zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren nach R0-Resektion (No Evidence of Disease, NED) initiiert. Erste Daten liegen zu Pembrolizumab vor, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Adjuvante Therapie bei Pat. mit Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko</p> <table border="1" data-bbox="165 981 1375 1262"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>KFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Choueiri et al., 2022 [9] Dossier</td> <td>Erhöhtes Rezidivrisiko, nach vollständiger Resektion</td> <td>Placebo</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>994</td> <td>n. e. vs n. e. ^{6,8} 0,63⁸ p < 0,001</td> <td>n. e. vs n. e. 0,52 p = 0,011⁸</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Choueiri et al., 2022 [9] Dossier	Erhöhtes Rezidivrisiko, nach vollständiger Resektion	Placebo	Pembrolizumab	994	n. e. vs n. e. ^{6,8} 0,63 ⁸ p < 0,001	n. e. vs n. e. 0,52 p = 0,011 ⁸	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)									
Choueiri et al., 2022 [9] Dossier	Erhöhtes Rezidivrisiko, nach vollständiger Resektion	Placebo	Pembrolizumab	994	n. e. vs n. e. ^{6,8} 0,63 ⁸ p < 0,001	n. e. vs n. e. 0,52 p = 0,011 ⁸									

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ³ KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht; ⁹ Daten noch unreif, präspezifiziertes Signifikanzniveau bisher nicht erreicht</p> <p>Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pembrolizumab von der FDA im November 2021 und von der EMA im Januar 2022 in dieser Indikation zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p><u>Erwachsene mit Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer Nephrektomie oder nach einer Nephrektomie und Resektion von metastasierten Läsionen ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten besteht; adjuvante Behandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:</p> <p>Beobachtendes Abwarten</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 564 zum Vergleich von Pembrolizumab versus Placebo. Erhöhtes Rezidivrisiko war folgendermaßen definiert:</p> <p>Intermediär-hoch:</p> <p>pT2 (Differenzierungsgrad 4 oder sarkomatoid), NO MO oder</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 564 zugrunde. In der Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pT3 (jeglicher Differenzierungsgrad), N0 M0</p> <p>Hoch:</p> <p>pT4 (jeglicher Differenzierungsgrad), N0 M0 oder</p> <p>jedes pT (jeglicher Differenzierungsgrad), N+ (regionale Lymphknotenmetastasen) M0 oder</p> <p>M1: kein Krankheitsnachweis nach vollständiger Resektion bei oligometastatischer Erkrankung, entweder synchron oder innerhalb von einem Jahr nach Nephrektomie</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 14. Juni 2021.</p>	<p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern. Ein erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED).</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die PROs aus dem 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass zum 2. Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkte werden die Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2021 herangezogen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom. Sie benötigt allerdings sehr lange Nachbeobachtungszeiten und wird in ihrer Aussagekraft möglicherweise durch weitere Therapien beeinflusst. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren erst 66 Ereignisse dokumentiert, so dass das präspezifizierte Signifikanzniveau bisher nicht erreicht ist. Die numerische Zahl von Rezidiven lag im Placebo-Arm fast doppelt so hoch wie im Verum-Arm. Die Daten zu systemischen Folgetherapien zeigen eine höhere Rate an Interventionen im Placebo-Arm (18,5 vs 12,5%).</p>	<p>zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie¹ empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.</p>

¹ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die Angaben zu allen Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.</p> <p>Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran.</p> <p>Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Die krankheitsfreie Überlebenszeit wurde durch Pembrolizumab signifikant verlängert. Ein Ereignis trat bei 33,9% der Pat. im Placebo- und bei 23% der Pat. im Pembrolizumab-Arm auf. 134 der 169 Ereignisse im Placebo-Arm waren durch Fernmetastasen bedingt (79%), im Pembrolizumab-Arm waren es 91 von 114 Ereignissen (80%).</p>	<p><i>Rezidive</i></p> <p>Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Lokalrezidiv, Fernmetastasen und Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben dargestellt.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Somit ist das Auftreten eines Rezidivs patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen basierend auf der Prüfarzteinschätzung sowie als Sensitivitätsanalyse Auswertungen basierend auf einem verblindetem, zentralen und unabhängigen Komitee (BICR) vor.</p> <p>Es zeigt sich sowohl für die Rezidivrate, als auch für das krankheitsfreie Überleben gemäß Prüfarzteinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben, liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) vor, wobei für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M0 ein deutlicher Vorteil und für Patientinnen und Patienten mit Metastasenstatus M1 NED ein sehr deutlicher Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt wird. Für den</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkt Rezidive operationalisiert als Rezidivrate liegt keine Effektmodifikation vor.</p> <p>Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich für das krankheitsfreie Überleben, die Ereignisrate sowie das ereignisfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Für die Rezidivrate gemäß BICR liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Grundsätzlich stellt in der vorliegenden Situation, einem Vergleich einer aktiven Substanz gegenüber Placebo, insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Pembrolizumab und einer daraus resultierenden möglichen Entblindung des Prüfpersonals die Operationalisierung gemäß BICR die geeignete Auswertungsmethode dar. Im vorliegenden Fall wurde jedoch im Studienverlauf die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>beendet, sobald das Prüfpersonal ein Rezidiv festgestellt hatte. In diesen Fällen konnte somit keine Überprüfung und ggf. abweichende Einschätzung durch das BICR erfolgen, sodass die Daten gegebenenfalls unvollständig sind. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation dieser Daten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten für den Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden in der Zulassungsstudie mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigen sich Unterschiede in den Skalen zum globaler Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion, zur Rollenfunktion, zur emotionalen Funktion, zur kognitiven Funktion sowie zur sozialen Funktion. In der standardisierten Mittelwertdifferenz</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 564 mittels FKSI-DRS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte jeweils Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) zum 1. Datenschnitt vom 14. Dezember 2020 vor. Die Endpunkte wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegen die Werte jedoch nicht vollständig außerhalb des vordefinierten Irrelevanzbereichs.</p>	<p>oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik erhoben anhand des FKSI-DRS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt.</p> <p>Für die Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich jedoch aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist, da das 95 %-KI der SMD jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels FKSI-DRS und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 564 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Der Endpunkt wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Endpunkt Rezidive für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 564 anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen über die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Die Endpunkte wurden bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Somit zeigen sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 traten häufiger im Pembrolizumab-Arm (32%) als im Placebo-Arm (18%) auf. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die häufiger im Pembrolizumab-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Fatigue (19%), Pruritus (18%), Hypothyreose (17%), Diarrhoe (14%), Exanthem (14%), Hyperthyreose (11%), Arthralgie (9%), Myalgie (6%) und Asthenie (6%). Ein Vergleich seltener Nebenwirkungen, die im Placebo-Arm nicht auftraten, zeigt eine Rate an ca. 5-6 % potentiell lebensverändernder Nebenwirkungen, z.B. Diabetes mellitus.</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 21,1% im Pembrolizumab- vs 2,2% im Placebo-Arm.</p>	<p>Dieser Nachteil wird für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als moderat und für Abbruch wegen UEs als deutlich eingestuft.</p> <p>Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Pembrolizumab. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zudem zeigt sich für die Endpunkte Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich moderate Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie deutliche Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Im Detail zeigen sich Nachteile unter anderem bei den immunvermittelten SUEs sowie immunvermittelten UEs.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf der Seite der positiven Effekte sieht er für den Endpunkt Rezidive einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Nebenwirkungen sieht er Anhaltspunkte und Hinweise für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf der Seite der positiven Effekte sieht er für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen sieht er Anhaltspunkte und Hinweise für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben kritisiert das IQWiG, dass „nur 41,1 % bzw. 30,9 % (je nach Bezugsgröße: Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) der Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden.“ Dies ist nur bedingt nachvollziehbar, da</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Leitlinienempfehlung nach adjuvanter Pembrolizumab-Therapie existiert <i>und</i> - die Studie nicht ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde, so dass auch die jeweilige Verfügbarkeit von Folgetherapie in anderen Ländern berücksichtigt werden müsste <i>und</i> 	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - als zweckmäßige Vergleichstherapie „abwartendes Beobachten“ (aber keine Immun-Checkpoint-Inhibitor basierte Kombinationstherapie) festgelegt wurde. 	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (hoch) vor [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: A</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Pat. mit Nierenzellkarzinom mit intermediär-hohem und hohem Rezidivrisiko verlängert die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr signifikant das krankheitsfreie Überleben. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Auch bei dieser Bewertung einer adjuvanten Therapie stehen das krankheitsfreie und das ereignisfreie Überleben im Vordergrund. Eine Verbesserung erhöht die Zahl von Pat., die keine Fernmetastasierung erleben und ggf. auch keine Therapie in der nicht-kurativen Situation benötigen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ebenfalls relevant, weil hier sowohl die Optionen einer Folgetherapie als auch eine möglicherweise kritische Spättoxizität abgebildet werden. Hier ist aktuell zu Pembrolizumab aufgrund der geringen Zahl von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein deutlicher Vorteil von Pembrolizumab im Endpunkt Rezidive vor, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der Verbesserung lässt sich unter Berücksichtigung der kurzen</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignissen noch keine belastbare Aussage möglich. Für eine Beurteilung des Gesamtüberlebens wird eine längere Nachbeobachtung benötigt.</p> <p>Möglicherweise ist hier auch eine separate Auswertung zwischen den Pat. mit adjuvanter Pembrolizumab-Therapie ohne vorherigen Nachweis von Fernmetastasen und den Pat. mit oligometastatischer Erkrankung und vollständiger Resektion erforderlich.</p> <p>Die vom IQWiG angeregte Berücksichtigung einer leitliniengerechten Rezidivtherapie ist nicht zielführend und wurde bereits oben in Kapitel 4.4 diskutiert.</p> <p><u>Indikationsstellung</u></p> <p>Bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie ist im Rahmen einer Nutzen-Risiko Bewertung zu berücksichtigen, dass der Placebo-Arm der Keynote 564 auf ein hohes Maß an Übertherapie hindeutet, da ein großer Teil der Patienten nach Operation rezidivfrei bleibt. Insbesondere bei Pat. nach Metastasenresektion, mit pT4-Tumoren, Lymphknotenmetastasen oder sarkomatoider Differenzierung ist das Übertherapie-Risiko vergleichsweise gering.</p>	<p>Beobachtungszeiten und der wenigen aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht sicher quantifizieren.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen - Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber, die auch zu einer deutlichen Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der Studie geführt haben.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile der Behandlung mit Pembrolizumab, insbesondere der deutliche</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dem Gewinn beim krankheitsfreien Überleben steht eine im Vergleich zum Placebo-Arm höhere Rate an Nebenwirkungen einschl. einer interventionellen Glukokortikoid-Behandlung (7,6 % vs. 0,6 %) gegenüber. Ca. 5-6 % der Pat. sind von potentiell lebensverändernden Nebenwirkungen betroffen. Bei etwa jedem fünften Pat. wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.</p> <p>Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist eine neue Standardtherapie bei Pat. mit Nierenzellkarzinom nach kurativ intendierter Resektion und intermediär-hohem oder hohem Rezidivrisiko.</p>	<p>Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven, die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar eindeutig überwiegen. Allerdings erscheint, auch unter Berücksichtigung von Limitationen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, die Feststellung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt.</p>

Literaturverzeichnis

1. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, November 2021
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
3. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al.: Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet 387:2008-2016, 2016. [DOI:10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
4. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al.: Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med 375:2246-2254, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1611406](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406)
5. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al.: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 35:3916-3923, 2017. [DOI:10.1200/JCO.2017.73.5324](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324)
6. Blanco-Fernández G, Fondevila-Campo C, Sanjuanbenito A, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Postoperative outcome after surgical treatment in a Spanish multicenter study (PANMEKID). Eur J Surg Oncol. 2022 Jan;48(1):133-141. [DOI:10.1016/j.ejso.2021.08.011](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.011). Epub 2021 Aug 11. [PMID:34417061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417061/)
7. Meacci E, Nachira D, Zanfrini E, et al. Prognostic Factors Affecting Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. Cancers (Basel). 2021 Jun 29;13(13):3258. [DOI:10.3390/cancers13133258](https://doi.org/10.3390/cancers13133258). [PMID:34209819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209819/)
8. Internò V, De Santis P, Stucci LS, et al. Prognostic Factors and Current Treatment Strategies for Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Brain: An Overview. Cancers (Basel). 2021 Apr 27;13(9):2114. [DOI:10.3390/cancers13092114](https://doi.org/10.3390/cancers13092114). [PMID:33925585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925585/)
9. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694. [DOI:10.1056/NEJMoa2106391](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391). [PMID:34407342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/)
10. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-313-1>

5.4 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	16. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda Vorgangsnummer 2022-08-01-D-833
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 1.11.2022 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab, Handelsname Keytruda®, in der folgenden Indikation [1]:</p> <p>Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein Nutzendossier zu Pembrolizumab vorgelegt, welches sich entsprechend der Zulassung zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bezieht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten. Der pU legte im Dossier die Studie KEYNOTE 564 vor, die Pembrolizumab gegen Placebo vergleicht.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Abweichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung veröffentlicht am 01.11.2022 folgendermaßen: „Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.“ [1]</p> <p>PU steht häufig nur die Zulassungsstudie als Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung im Dossier zur Verfügung, die weit vor Bekanntwerden der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie initiiert wurde. Daher ist es herausfordernd den Vorgaben des G-BA gerecht zu werden. Wir begrüßen daher den pragmatischen Ansatz Placebo als Erfüllung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuerkennen.</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 564 zugrunde. In der Studie wird Pembrolizumab gegenüber Placebo verglichen. Die durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm entsprechen zum Großteil den Empfehlungen der S3-Leitlinie und werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1447. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5950/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-833.pdf. [Zugriff am: 10.11.2022]

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	17.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA® (Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, Monotherapie, vorbehandelte Patienten) (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-833) IQWiG-Bericht – Nr. 1447, Dossierbewertung A22-71, Version 1.0, 28.10.2022
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p>Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom beauftragt. Diese wurde am 01.11.2022 veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag in der Onkologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem für Patienten mit Nierenzellkarzinom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG von Pembrolizumab.</p> <p>Einleitung</p> <p>Die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastatischer Läsionen bei erwachsenen Patienten basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 564 (2). Hierbei handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, in die insgesamt 994 Patienten eingeschlossen wurden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die im Nutzendossier dargestellten Daten für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen signifikant positiven Effekt zugunsten von Pembrolizumab (3). Dabei erreicht Pembrolizumab verglichen mit beobachtetem Abwarten, operationalisiert als Placebo-Gabe, eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 48 % (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]; p = 0,011). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.</p> <p>Als adjuvante Therapie bietet Pembrolizumab damit den Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf das Gesamtüberleben.</p> <p>Die hohe Patientenrelevanz der vorliegenden Daten ist v.a. im Kontext der momentan in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinien zu sehen, in welchen darauf hingewiesen wird, dass aufgrund der aktuell fehlenden Empfehlung zur adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms weiterhin erheblicher Forschungsbedarf besteht, um effektivere Therapieoptionen zu entwickeln bzw. zu optimieren (4).</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben beansprucht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Anmerkungen zur Nutzenbewertung</p> <p>In seiner Nutzenbewertung betrachtet das IQWiG den erreichten signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben nicht. Das Vorgehen und die Argumentation des IQWiG ist aus Sicht von Roche nicht sachgerecht und wirft Fragen auf.</p> <p>Aus diesem Grund nehmen wir zu folgendem Aspekt der am 01.11.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG (1) Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">● Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt I 1, Seite I.10	<p><u>Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben</u></p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben keine geeigneten Daten vorlägen, da die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Es sei nicht klar, warum nur 41,1% bzw. 30,9% (Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) nach Auftreten eines Rezidivs mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden. Demnach seien die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der unzureichenden Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm nicht interpretierbar.</p> <p>Position Roche:</p> <p>Pembrolizumab zeigt in der Studie KEYNOTE 564 als adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko eine signifikante Reduktion des Sterberisikos. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 564 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachtete Effekt ist von hoher medizinischer Relevanz angesichts der unzureichenden Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet (4).</p> <p>Die Sichtweise des IQWiG in Bezug auf die Folgetherapien lässt einige essenzielle Punkte unberücksichtigt. So verweisen die Leitlinien darauf, dass die Behandlung vom Nierenzellkarzinom ab der Erstlinie in Abhängigkeit vom IMDC-Risiko und von patientenindividuellen Faktoren erfolgt (4). Dabei werden je nach Risiko zwar unterschiedliche Kombinationen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren empfohlen, allerdings folgt eine ganze Reihe von Empfehlungen für diejenigen Patienten, bei denen eine Immuncheckpoint-Inhibition nicht indiziert ist. Empfohlene Therapieoptionen schließen für diesen Fall unterschiedlich Multikinase-Inhibitoren ein.</p> <p>Somit kann, abhängig von der individuellen Krankheitssituation, möglichen Komorbiditäten und der Präferenz des Patienten nicht davon ausgegangen werden, dass eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in jedem Fall die beste Folgetherapie darstellt. Grundsätzlich sollte aber davon ausgegangen werden, dass der behandelnde Arzt die für seinen Patienten beste Therapieentscheidung trifft.</p> <p>Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass es sich bei der Studie KEYNOTE 564 um eine internationale Studie handelt, die 2017 gestartet ist. Dementsprechend spiegeln die in Modul 4 dokumentierten Folgetherapien zum einen die</p>	<p>Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms unabhängig vom Risikoprofil vorrangig eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor: Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib; bei intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu Folgetherapien (systemische Therapien, durchgeführte Operationen und Strahlentherapie) vor, die er als 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs bezeichnet. Zudem reicht er mit seiner Stellungnahme Angaben zur 1. Folgetherapie nach, die sich jedoch von den im Dossier eingereichten Daten unterscheiden. Da in den nachgereichten Auswertungen teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhielten, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Daten aus dem Dossier um die Angaben zu allen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsrealität in unterschiedlichen Ländern wider. Zum anderen wurden die Immuncheckpoint-Inhibitoren erst im Laufe des Jahres 2019 in Europa für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen, weshalb die Folgetherapie nicht bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten den jetzigen Therapiestandard abbilden kann.</p> <p>Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Kontrollarm unzureichend behandelt wurden und dies den Nachteil im Gesamtüberleben erklären könnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind patientenrelevant und eine Nicht-Berücksichtigung des beobachteten signifikanten Vorteils einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab weder sachgerecht noch verhältnismäßig. Die vorgelegten Daten der Studie KEYNOTE 564 müssen aus Sicht von Roche in der Nutzenbewertung und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Folgetherapien und bei den nachgereichten Daten um Angaben zur 1. Folgetherapie handelt.</p> <p>Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 erhielten nur knapp 20 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren, eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und etwa 35 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf alle Folgetherapien erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 51 % eine VEGF-/ VEGFR-zielgerichtete Therapie. Bezogen auf die Folgetherapien wurde demnach ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 nicht entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie behandelt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Beurteilung der Folgetherapien erachtet der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben dennoch für hinreichend</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		interpretierbar und zieht diese für die vorliegende Bewertung heran. Unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sowie der verbliebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Folgetherapien wird festgestellt, dass sich das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren lässt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, Monotherapie, vorbehandelte Patienten): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [IQWiG-Bericht – Nr. 1447], 2022.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. EPAR Product Information Keytruda: Stand 19.10.2022; 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Nutzendossier Modul 4 zu Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Adjuvanz, Monotherapie, vorbehandelte Patienten): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Stiftung Deutsche Krebshilfe. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Version 4.01; 2022.

5.6 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht hier einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen bei der Rezidivrate und dem krankheitsfreien Überleben, welche die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen überwiegen. Wegen der Vorteile im Gesamtüberleben und der langfristigen Rezidivfreiheit beansprucht der Hersteller im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Nicht zutreffend

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab (D-833)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2022

von 13:00 Uhr bis 13:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan

Frau Dr. Schiefer

Frau Eberle

Frau Rettelbach

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Bergmann

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Kucka

Frau Stiefel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer

Frau Hoffman

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Reifschneider

Herr Beyer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Einige von uns werden den Nachmittag gemeinsam verbringen. Wir sind bei Pembrolizumab, das uns den ganzen Nachmittag beschäftigen wird, zunächst beim Dossier D-833, neues Anwendungsgebiet, adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer Ipsen Pharma, Roche Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Sahakyan, Frau Dr. Schiefer, Frau Eberle und Frau Rettelbach, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Bergmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für Ipsen Pharma Frau Kucka und Frau Stiefel, für Roche Pharma Frau Dr. Holzer und Frau Hoffmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Reifschneider und Herr Beyer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Gelegenheit, einzuführen. Dann machen wir die erste Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle die Möglichkeit haben, kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Bevor ich das tue, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen vorstellen. Das ist zum einen Frau Eberle, HTA, die das Dossier erstellt hat, Frau Sahakyan, zuständige Managerin Market Access, und Frau Schiefer, unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für das Nierenzellkarzinom zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist nun auch als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen zugelassen. Trotz Entfernung des Tumors mit dem Ziel der Heilung treten bei diesen Patienten vermehrt Rezidive auf. Für Patienten mit erhöhtem Risiko liegt die Fünfjahresrezidivrate nach Operation bei etwa 40 Prozent. Für Patienten, deren Lymphknoten mit Krebszellen befallen sind, werden sogar Rezidivraten von 64 bis 80 Prozent berichtet.

Besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv ist eine adjuvante Therapie von hoher Relevanz. Ziel ist die langfristige Rezidivfreiheit und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für das Gesamtüberleben, das in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt gilt, konnte bisher keine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Vorteil zeigen. Es besteht also ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen für eine adjuvante Therapie mit dauerhaftem klinischem Nutzen und potenziell kurativer Wirkung.

Mit der KEYNOTE 564 liegt eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde zulassungsbegründende Phase-III-Studie vor, in der Pembrolizumab als erster Wirkstoff im adjuvanten Setting bei Patienten mit intermediär hohem und hohem Rezidivrisiko erhebliche Vorteile im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben im Vergleich zu der vom G-BA vorgelegten zVT zeigt. Dies geht mit einem konsistenten Sicherheits- und

Verträglichkeitsprofil einher. Es traten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich unter Pembrolizumab somit eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt ergibt sich somit aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Einführung. – Meine ersten Fragen in Bezug auf die Stellungnahme gehen an die Kliniker. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass die Kritik des IQWiG an den in der Studie KEYNOTE 564 eingesetzten Folgetherapien nicht vollständig nachvollziehbar sei. Deshalb die Frage: Welche Folgetherapien stehen den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im Anwendungsgebiet von Pembrolizumab insgesamt zur Verfügung? Wie schätzen Sie diesbezüglich die Folgetherapien in der vorliegenden Studie KEYNOTE 564 ein?

Dann – was auch ganz wichtig ist – sagen Sie, dass hinsichtlich der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie eine große Anzahl an Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv im Vergleichsarm der Studie auf eine mögliche Übertherapie hindeuten könnte. Deshalb stellt sich die Frage: Wie wird in der Versorgungspraxis die Indikation für eine adjuvante Therapie gestellt, und inwiefern liegt im Placebo-Arm der genannten Studie möglicherweise die von Ihnen adressierte Übertherapie vor? – Ich sehe, Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet. Bitte, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. – Wir schließen hier an eine Diskussion an, die wir in einer ähnlichen Indikation vor einigen Wochen hatten. Die Frage ist: Wenn wir die „Gesamtkarriere“ eines Patienten betrachten, wie weit können wir das, was im Rezidiv möglich ist, schon mit einrechnen? Ich glaube, das ist relevant, wenn wir an Overall Survival denken. Aber grundsätzlich würde krankheitsfreies Überleben bedeuten, dass wir es nicht erst zum Rezidiv kommen lassen. Aus unserer Sicht ist an dieser Argumentation des IQWiG problematisch, dass wir zum einen in der Rezidivsituation durchaus unterschiedliche Kriterien haben. Es gibt verschiedene Optionen, und es hat sich in den letzten Jahren während der Laufzeit dieser Studie geändert. Das heißt, wir haben kein Fixum, bei dem wir über fünf bis zehn Jahre eine bestimmte Rezidivtherapie haben und dann sagen, dann wird die Rezidivtherapie genauso durchgeführt, sondern das hat sich – auch mit den Nutzenbewertungen, die Sie durchgeführt haben – in den letzten Jahren deutlich geändert.

Dazu kommt ganz pragmatisch, dass es keine deutsche Studie war. Das heißt, auch wenn wir in deutschen Leitlinienempfehlungen dieses oder jenes empfehlen, weil wir Nivo/Ipi in der Kombinationstherapie zur Verfügung haben, weil wir mit den Kombinationen Immuncheckpoint- und Angiogenese-Inhibitoren vier verschiedene zur Verfügung haben – – Das heißt nicht, dass das in einem anderen Land genauso ist, weil es zum Beispiel nicht verfügbar ist. Deshalb, glaube ich, können wir die Rezidivtherapie zurzeit formal nicht einrechnen. Das ist unsere übergeordnete Argumentation.

Im Einzelfall ist es etwas anderes. Im Einzelfall kann jemand diskutieren, dass er sagt: Ich halte mein Rezidivrisiko für klein, ich lasse es darauf ankommen, und dann nehme ich die Rezidivtherapie, dann habe ich immer noch eine Chance, es hereinzuholen. Man muss aber deutlich sagen: Es ist hier nicht frühe gegen späte Therapie getestet, weil es nicht dieselbe ist. Frühe Therapie bedeutet: Mono-Immuncheckpoint-Inhibitor. Folgetherapie heißt: Kombinationstherapie. Wir haben hier öfter über die relativ hohen Nebenwirkungsraten diskutiert. Das war unsere Kritik dazu. Wir glauben, dass wir das trennen müssen. Wir reden jetzt über krankheitsfreies Überleben. Wenn wir Patienten fragen, dann ist es keine Frage, dass man ein Rezidiv verhindert.

Trotzdem, wir kennen das von anderen Krankheiten, die adjuvante Therapie-Akzeptanz hängt wesentlich vom Nebenwirkungsspektrum ab. Wir kennen das vor allem beim Mammakarzinom, beim kolorektalen Karzinom. Das ist völlig vom Risiko abhängig, aber nicht nur, wie wir es objektiv sehen, sondern wie die Patientin oder der Patient das Risiko erlebt.

Beispiel kolorektales Karzinom: Da haben wir über 30 Jahre über die adjuvante Therapie diskutiert. Jetzt sagen wir: Stadium III klare Empfehlung für soll, Stadium II Kann-Empfehlung, kann man machen, Patient entscheidet, so, wie er das einschätzt. Haben wir eine dreißigjährige Patientin mit einem hohen Rückfallrisiko, wird sie das Risiko von Nebenwirkungen in Kauf nehmen, bei der Zweiundachtzigjährigen wird es möglicherweise eine andere Einschätzung geben. Deshalb haben wir das so vorsichtig ausgedrückt und gesagt: Wir glauben nicht, dass man heute grundsätzlich die Rezidivtherapie, egal, wie leitlinienfixiert sie in Deutschland ist, in einer multizentrischen Studie festschreiben kann. Deshalb kann man es nicht sauber evidenzbasiert hinten anfügen. Das ist dieselbe Argumentation wie beim letzten Mal.

Insgesamt, das haben Sie auch mitbekommen, haben wir uns etwas vorsichtig für die adjuvante Therapie ausgedrückt. Da gehen wir wieder in eine andere Krankheitsentität hinein. Wir haben das mitbekommen. Beim Mammakarzinom haben wir über drei Jahrzehnte eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, dann haben wir mit Ihnen diskutiert, dass die Genexpressionsanalysen besser sind, um zu differenzieren. Dann haben wir jetzt einen Teil der Frauen, die keine adjuvante Chemotherapie mehr bekommen. Solche Instrumente wünschen wir uns auch für das Hochrisiko-Nierenzellkarzinom, dass wir noch besser zwischen denen, die vielleicht nie davon profitieren werden, auch die Nebenwirkungen nicht brauchen, und denen, bei denen das sehr sinnvoll ist, weil der Gewinn relativ hoch ist, differenzieren. Soweit sind wir bisher nicht.

Deshalb: Ja, der Gewinn, den wir jetzt im krankheitsfreien Überleben sehen, ist für uns ein deutlicher Vorteil für die Risikopatienten. Aber wir sehen auch, dass in den nächsten Jahren sehr viel Nachbeobachtung erforderlich sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Grimm, Herr Bergmann, Ergänzungen? – Bitte schön, Herr Professor Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Professor Wörmann bis jetzt gesagt hat. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass die Verfügbarkeit von Kombinationstherapie in der Rezidivtherapie gerade mit Immuncheckpoint-Inhibitor in verschiedenen Regionen der Welt, aber auch selbst in Europa nicht überall gleich verfügbar ist. Insofern kann ich das nur bestätigen. Wir können nicht einschätzen, wie weit die Folgetherapie gegebenenfalls zu einem ähnlichen Ergebnis geführt hätte oder nicht. Es kommt noch ein Punkt hinzu: Wir können auch nach einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab derzeit keine evidenzbasierten Empfehlungen für die Folgetherapie geben, weil es nach adjuvanter Immuncheckpoint-Therapie noch keine Studien gibt.

Ein weiterer Punkt, der Berücksichtigung finden könnte, ist der, dass in diese Studie im Gegensatz zur adjuvanten Studie, die vor einigen Jahren damals mit Sunitinib durchgeführt wurde und wenig Effekt gezeigt hat, auch M1-Patienten nach vollständiger Metastasenresektion eingeschlossen worden sind. Das ist ein Hochrisikokollektiv. Hier kann man in der Tat diskutieren, ob das eine frühe Therapie ist und wie das im Verhältnis zu einer späteren Therapie beim Auftreten eines Rezidivs zu sehen wäre. Die Frage ist sicher völlig offen. Aber man sieht im Forest-Plot, dass diese M1-Population nach vollständiger Resektion zumindest einen erheblichen Vorteil für das progressionsfreie und eventfreie Überleben hat und damit wahrscheinlich das Gesamtergebnis positiv beeinflussen dürfte. – Vielleicht erst einmal so weit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Herr Grimm, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht kurz zu dem von Ihnen angesprochenen Thema der Übertherapien: Wir haben bei jeder Form der adjuvanten Therapie in gewissem Maß eine Übertherapie. In dieser Studie waren es ungefähr zwei Drittel der Patienten, die nach zwei Jahren noch rezidivfrei sind. Langfristig nimmt die Rezidivrate weiter zu. Aber wir haben hier unterschiedliche Teilpopulationen. Es ist für die Beratung eines Patienten wichtig, dass wir ungefähr eine Idee haben, wie hoch das individuelle Rezidivrisiko ist, basierend auf den Tumorparametern, weil wir mit einer adjuvanten Therapie gewisse Nebenwirkungen erzeugen. Es sind unterschiedliche Teilpopulationen, die in dieser Studie waren. Diese M1NED-Patienten waren sechs oder acht Prozent. Der Anteil war nicht sehr hoch. Die haben ein sehr hohes Rezidivrisiko. Da ist das Risiko einer Überbehandlung verhältnismäßig gering. Die haben sehr stark davon profitiert. Andere Gruppen haben weniger stark profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ich habe jetzt Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe gehört, es wurde vor zwei, drei Wochen im Atezolizumab-Projekt intensiv über das Thema Folgetherapien diskutiert. Ich würde gern unsere Argumentation diesbezüglich noch einmal zusammenfassen. Zunächst: Die Endpunkte zu Rezidiven, die Rezidivrate, das DFS sind aus unserer Sicht durch die Folgetherapie nicht beeinflusst; natürlich könnte man sagen. Natürlich erkennen wir die Vorteile, die wir in diesen Endpunkten sehen, für die Nutzenbewertung an.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben müssen wir uns aber die Frage stellen, ob die Rezidivtherapie im Kontrollarm den aktuellen Versorgungsstandard repräsentiert, der einen Immuncheckpoint-Inhibitor größtenteils in Kombination enthält. Aus unserer Sicht ist das hier nicht der Fall. Man kann jetzt fragen, warum das so ist. Das mag daran liegen, dass die Studie in Ländern durchgeführt wurde, in denen diese Therapien nicht zur Verfügung standen, dass die Therapie erst im Laufe der Studie zugelassen wurde. Das ist aus unserer Sicht erst einmal separat zu betrachten. Wir müssen für die Nutzenbewertung heute beantworten: Ist der Kontrollarm aus heutiger Sicht adäquat? Diesbezüglich hat der pU Daten für den zweiten Datenschnitt zur ersten Folgetherapie, tatsächlich zur Rezidivtherapie dann selber nachgeliefert. Da sehen wir, es sind nur 30 Patienten mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt worden.

Man kann darüber streiten, wie man die Prozente setzt, ob man das auf die Patienten mit Rezidiv bezieht. Dann kann man sagen: Das sind 18 Prozent mit Immuncheckpoint-Inhibitor oder auf die mit systemischer Folgetherapie, dann ist man bei 39 Prozent. Wie man es aber macht, es ist aus unserer Sicht zu wenig. Das ist zu wenig, um dem Effekt, den wir beim Gesamtüberleben sehen, trauen zu können, der noch nicht auf vielen Ereignissen beruht. Das sind, glaube ich, im zweiten Datenschnitt 23 zu 43 Ereignisse. Das ist in dieser adjuvanten Situation für uns von besonderer Bedeutung, weil wir wissen, hier hat die Immuncheckpoint-Inhibition im Rezidivfall einen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Deshalb können wir bei der Konstellation, die wir hier an Rezidivtherapie im Kontrollarm haben, leider den Daten zum Gesamtüberleben nicht trauen. Die Vorteile, die wir bei den Rezidiven sehen, erkennen wir natürlich an. – Das als Kommentar zum Komplex Folgetherapien.

Ich habe Fragen an den pU, zum einen zum Datenschnitt. Uns war in der Dossierbewertung unklar, ob der zweite Datenschnitt ein a priori geplanter oder von Zulassungsbehörden geforderter Datenschnitt ist. Das haben Sie dahin gehend in der Stellungnahme aufgelöst, als dass Sie dargelegt haben, dieser Datenschnitt wurde von den Zulassungsbehörden angefordert. Was wir weiterhin leider nicht verstehen, ist, dass Sie in der Stellungnahme beschreiben, dass die Durchführung des zweiten Datenschnitts in einem Amendment zum Studienprotokoll der Studie aufgenommen wurde. In diesem Amendment ist aus unserer Sicht beschrieben, dass dieser zusätzliche Datenschnitt nach sechs Monaten nur dann durchgeführt wird, wenn in der ersten Interimsanalyse der primäre Endpunkt, das DFS, nicht erreicht wurde.

Das war aber nicht der Fall. Das wurde schon in der ersten Interimsanalyse erreicht. Deshalb sind wir etwas verwirrt und bitten noch einmal um Klärung.

Der nächste Punkt, der mir am Herzen liegt, ist, dass uns umfangreiche Subgruppenanalysen für die Bewertung fehlen. Sowohl für den ersten oder zweiten Datenschnitt fehlen uns für die drei Merkmale, die wir gerne beurteilen wollen, Alter, Geschlecht und – ganz wichtig – Metastasenstatus, wo wir eine Effektmodifikation bei der Rezidivrate sehen, Subgruppenanalysen für nahezu alle Endpunkte außer dem DFS. Dazu die Frage an den Hersteller: Warum haben Sie das nicht nachgeliefert? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Ich will sofort noch eine Frage an den pU anschließen: Wir sehen in der Studie, dass es bei der Feststellung von Rezidiven zu Abweichungen zwischen der Einschätzung des unabhängigen Komitees und der Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte kam, wobei die Einschätzung der Prüffärzte maßgeblich für die Entscheidung über einen Therapieabbruch gewesen ist und zur Entscheidungsgrundlage gemacht wurde. Haben Sie eine Erklärung für diese auffälligen Diskrepanzen? Die sehen wir immer mal, aber hier war es besonders auffällig. Das geht als Ergänzung der Frage von Frau Preukschat an den pharmazeutischen Unternehmer. – Es hat sich Herr Grimm gemeldet, ich nehme an, auch dazu. Frau Eberle, bitte.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Es waren viele Fragen dabei. Ich beginne einmal mit den Datenschnitten. Wie Sie gesagt haben, war der erste Datenschnitt im Studienprotokoll präspezifiziert. Der wurde im Dezember 2020 durchgeführt. Auf Anforderung der Zulassungsbehörden wurde dieser zweite Datenschnitt durchgeführt. Dieser hat die längeren Beobachtungszeiten für die meisten Endpunkte bis auf die patientenberichteten Endpunkte. Daher haben wir diese im Dossier dargestellt. Für uns war es etwas unverständlich, warum das IQWiG den zweiten Datenschnitt nicht herangezogen hat. Wir haben im Dossier beschrieben, dass das von den Zulassungsbehörden gefordert wurde. In der Stellungnahme haben wir das auch noch einmal begründet. – Das war es zum Thema Datenschnitte.

Es gab noch eine Frage zu den Subgruppen. Wir haben alle Subgruppen dargelegt, die gefordert wurden, wie Sie gesagt haben, Alter, Geschlecht, Region. Dann haben wir ECOG als Schweregrad hinzugezogen, und für DFS haben wir den Metastasenstatus. Da gibt es zwar eine Interaktion, die Effekte sind jedoch gleichgerichtet, sodass sich das in der Interpretation nicht auswirkt. – Ich weiß nicht, ob ich eine Frage vergessen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Prüffärzte und die Komitees, die unterschiedlichen Einschätzungen hinsichtlich der Rezidive.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Dazu würde ich gern an meine Kollegin abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Schiefer (MSD Sharp & Dohme): In der KEYNOTE 564 wurde präspezifiziert, dass die Prüffzentren die Bildgebung nach RECIST 1.1 auswerten sollten. Dies entspricht dem Praxisalltag. Es wurde nachträglich eine BICR-Sensitivitätsanalyse ausgeführt, und die zeigt konsistente Ergebnisse mit der präspezifizierten Bewertung. Es gibt keine Evidenz für eine Verzerrung der Ergebnisse, und somit bestätigt die BICR-Analyse die Ergebnisse der präspezifizierten Auswertung durch die Prüffzentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich bin etwas von der Angabe irritiert, dass die Patienten im Placeboarm oder in welchem Arm auch immer zu wenig behandelt worden seien. Ich kann nicht so recht nachvollziehen, woran Sie sich beim IQWiG orientiert haben. Wenn ein Patient nach einer Tumornephrektomie mit einem Rezidiv kommt, muss der nicht zwingend sofort behandelt werden. Es gibt Daten vom Nierenzellkarzinom, wo Patienten eine isolierte Lungenmetastase oder einen Lymphknoten gehabt haben. Die sind teilweise – dazu gibt es Publikationen – über einen längeren Zeitraum behandelt worden, um ihnen die Nebenwirkung

einer Therapie zu ersparen. Vielleicht können Sie mir ein Paper benennen, an dem Sie sich orientiert haben, wo Sie sagen, so und so viel Prozent werden im Versorgungsalltag behandelt. Ich kann das für mich nicht nachvollziehen, ehrlich gesagt. Ich kenne solche Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Es ist richtig, dass es Patienten gibt, die nicht fernmetastasiert sind bzw. die nicht noch einmal isoliert operativ, bestrahlungstechnisch an den Fernmetastasen behandelt werden. Dass es welche gibt, die keine systemische Folgetherapie bekommen und die auch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen, das ist richtig. Aber wenn wir uns anschauen, von denen, die eine systemische Therapie bekommen haben, sind zu wenige dabei, die einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben. Jetzt werden Sie fragen: Was haben die stattdessen bekommen? Die haben einen VEGF-Inhibitor bekommen, Sunitinib und andere. Da sehen wir das Problem. Wir haben hier Studien, unter anderem die KEYNOTE 426, die große OS-Effekte von diesen Immuncheckpoint-Inhibitortherapien gegenüber den VEGF-Therapien zeigen. Das ist der Punkt, der uns Bauchschmerzen macht, gerade angesichts der Datenlage insgesamt, der wenigen OS-Ereignisse, die wir bisher sehen, der deutlichen OS-Effekte, die wir von Pembrolizumab erwarten, wenn sie als Rezidivtherapie eingesetzt werden. Wenn wir das zusammennehmen, sind wir hinreichend skeptisch, ob sich dieser OS-Effekt so zeigen würde, wenn alle Patienten, die für eine Immuncheckpoint-Inhibition bei Rezidiv geeignet wären, diese auch bekommen würden. Ich verstehe, dass es Patienten gibt, die keine systemische Therapie erhalten.

Ich habe noch Kommentare zu den Äußerungen des Herstellers. Ich weiß nicht, ob ich die jetzt machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es. Dann würde ich dem Hersteller und Herrn Grimm noch einmal das Wort geben, danach ist Frau Müller mit der nächsten Frage dran. Bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich bin leider weder mit den Äußerungen zum Datenschnitt noch zu den Subgruppenanalysen zufriedengestellt. Noch einmal die Frage: Im Studienprotokoll wird beschrieben, dass dieser nachträglich zugefügte Datenschnitt mit sechs Monaten zusätzlichem Follow-up nur dann durchgeführt wird, wenn die erste Interimsanalyse noch keinen Vorteil zeigte. Das ist hier nicht der Fall. Warum wurde sie dennoch durchgeführt? Das entspricht aus unserer Sicht nicht der Prädefinition, wie sie im Studienprotokoll war.

Zu den Subgruppenanalysen noch einmal: Wir haben hier keine vollständigen Daten. Uns fehlen für einen Großteil der Endpunkte - Rezidivrate, Lebensqualitätsendpunkte, UE-Endpunkte - die Auswertungen zu den drei Subgruppenmerkmalen, die wir benötigen, auch zur Rezidivrate und zum OS, wobei man da sagen könnte: Was interessiert uns das noch? Das ist nicht interpretierbar. Uns fehlen im großen Umfang Subgruppenanalysen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Fangen wir mit Herrn Grimm zu der Therapie an. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Sie haben die KEYNOTE 426 zitiert. Diese Studie und auch alle anderen Studien, die zu Kombinationstherapien mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und TKI gelaufen sind, zeigen in der günstigen Prognosegruppe keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es gibt keinen zwingenden Grund, bei Patienten mit günstigem Risikoprofil einen Checkpoint-Inhibitor zu geben oder ihn gegenüber einem TKI zu favorisieren. Das können Sie aus klinischer und Datensicht machen, die Sie gerade zitiert haben. Dafür ist das IMDC-Risikoprofil maßgeblich, wenn Patienten nicht innerhalb eines Jahres das Rezidiv erleiden und systemtherapiepflichtig sind und wenn sie einen guten Performancestatus haben. Davon können Sie bei operierten Patienten, die erst einmal rezidiv- und krankheitsfrei waren, in der Regel ausgehen. Die müssen spezifische Laborveränderungen haben, damit sie überhaupt einen Risikofaktor vorliegen haben und in eine intermediäre Prognosegruppe fallen.

Ich gehe davon aus, dass die meisten Patienten in dieser Studie, wenn sie rezidivieren, im günstigen Risikoprofil liegen. Von daher kann ich Ihre Einschätzung, dass die Patienten zwingend fehlbehandelt oder untertherapiert worden sind, für mich nicht nachvollziehen. Ich kann aber nachvollziehen, dass Sie sagen, es gab wenige Ereignisse, und die OS-Daten sind unreif. Aber das eine hat mit dem anderen nichts zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Preukschat, dann der pharmazeutische Unternehmer.

Frau Dr. Preukschat: Aus meiner Sicht reden wir hier über Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko. Aber ich glaube, zu dem Komplex Folgetherapien ist alles gesagt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Pharmazeutischer Unternehmer.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Zu den Datenschnitten kann ich nur noch einmal wiederholen, dass dieser zweite Datenschnitt auf Anfragen der Zulassungsbehörden durchgeführt wurde. Unabhängig davon, was im Protokoll steht, wurde dieser Datenschnitt explizit angefordert. Für diesen Datenschnitt haben wir alle Subgruppen dargestellt, die gefordert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Preukschat, wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Es sind einige Punkte angesprochen worden, und Sie haben schon viel gefragt, Professor Hecken, was ich ansprechen wollte. Aber ich will bei einigen Punkten nachhaken. Ich gehe vielleicht erst einmal zu dem einfachsten, dem Datenschnitt. Was das IQWiG vorgetragen hat ist plausibel, dass die Kriterien, die im Amendment 5 von 2022 genannt sind, für Datenschnitte, sowohl für den FDA-Datenschnitt als auch für den EMA-Datenschnitt jeweils nicht erfüllt waren. Sie sagen, wenn ich es richtig verstanden habe, die wollten den trotzdem sehen. Können Sie das irgendwie nachweisen, weil das für uns wichtig wäre? Ist das richtig, oder habe ich das falsch verstanden? Sie wollten sie sehen, obwohl die Kriterien nicht erfüllt waren, sowohl kein Benefit beim krankheitsfreien Überleben in der ersten Interimsanalyse – da war ein Benefit – noch 100 Ereignisse. Das war, glaube ich, das FDA-Kriterium. Es muss irgendetwas Schriftliches geben, wenn diese anders, als es abgesprochen war, trotzdem durchgeführt werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. So hatte ich Frau Eberle auch verstanden. – Frau Eberle, bitte.

Frau Eberle (MSD Sharp & Dohme): Im EPAR steht auch ein Passus drin. Da kann man das nachlesen, dass diese Daten angefordert worden sind. Ich habe jetzt die Seitenzahl nicht parat, aber da steht das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es wäre nett, wenn Sie das nachliefern können, und zwar relativ zeitnah. Ich meine, das kann nicht so kompliziert sein, möglichst noch in dieser Anhörung. Wenn man einen Datenschnitt nachbewerten will, ist das relativ aufwendig. – Dann will ich noch einmal auf die intensive Diskussion zu der Frage eingehen, welchen Stellenwert man der leitliniengerechten Folgetherapie bei der Bewertung des OS-Vorteils einräumt. Das IQWiG geht relativ weit, insofern als sie sagen, wir schauen uns das gar nicht an in dieser Konstellation. Sie haben dazu auch ausgeführt.

Von den Stellungnehmern habe ich jetzt gehört, dass es da eine gewisse Diskrepanz zu dem gibt, was heute in Deutschland an Folgetherapien Standard ist. Sie schätzen aber die Diskrepanz, wenn ich das richtig verstanden habe – vor allem Professor Grimm und Professor Wörmann – als nicht so hoch ein. Es ist immer eine Frage, wie ich damit umgehe. Leite ich eine Unsicherheit ab, weil das nicht vollumfänglich der heutigen Versorgungspraxis entspricht, oder sage ich, ich möchte eigentlich wissen – und das hat das IQWiG bei Atezolizumab wirklich hineinformuliert –, ob ein Checkpoint-Inhibitor früh mehr als erst im Rezidiv bringt? Das ist

die Fragestellung, die angesprochen wurde. Das sind die Punkte, zu denen ich von den Stellungnehmern gern noch etwas hören würde. Es geht auch ein wenig – darauf hat das IQWiG abgehoben – um die Größe des Vorteils - der Vorteil bei aller Beschränkung, weil es ein relativ früher Datenschnitt ist. Ich beziehe mich jetzt auf den von 2021. Das hat das IQWiG auch gemacht. Das ist immerhin eine Hazard Ratio von 0,52 und eine obere Konfidenzintervallgrenze von 0,86, also ein sehr deutlicher Vorteil, der allerdings auf einer überschaubaren Anzahl von Ereignissen beruht. Weil die Studie aber sehr groß war, sind es so ganz wenige auch nicht. 20 versus 43 haben wir auch oft in kleineren Studien.

Wie schätzen Sie die Unsicherheit bezüglich des OS vor diesem Hintergrund ein? Ich habe Herrn Grimm so verstanden: Ich habe wie Frau Preukschat auch einen Moment gestutzt, als Sie gesagt haben, dass die teilweise im Prinzip eine günstige Prognose haben und von einer Immuncheckpoint-Therapie keinen Benefit hätten. Ich habe das bezogen – bitte, stellen Sie das noch einmal klar – auf die Prognose, die sie dann im Rezidiv haben. Die Prognose im Anwendungsgebiet ist intermediär hohes Risiko, die in der Studie waren, das ist klar, aber in der adjuvanten Situation. Bitte noch einmal als Klarstellung: Bezieht sich das auf das Ihrer Erfahrung nach, was im Rezidiv der Fall ist?

An den pU zum gleichen Themenkomplex: Sie haben gesagt, 80 Prozent der Patienten in der KEYNOTE-Studie hätten der deutschen S3-Leitlinie entsprechende Folgetherapien erhalten. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit den Klinikern. Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Soll Herr Grimm das zuerst klarstellen, damit wir das nicht doppelt machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben hier die Situation, dass die Patienten operiert und dann krankheitsfrei sind. Im Pembrolizumab-Arm wissen wir nicht, was wir denen dann geben sollen. Sie hatten einen Checkpoint-Inhibitor, wenn es zum metastasierten Stadium kommt, und wir wissen, ehrlich gesagt nicht, was dann die adäquate Therapie ist. Es gibt verschiedene Studien, die auf verschiedene Dinge hindeuten, aber eine klare Therapie gibt es hier nicht. Das ist zurzeit eines der am meisten diskutierten Themen unter Experten: Was machst du dann und in welcher Konstellation im zeitlichen Abstand zur Operation?

Im Placeboarm ist es so, dass, wenn die Patienten rezidivieren, sind sie im metastasierten Setting, also dem Setting, in dem die Patienten in die KEYNOTE 426 zum Beispiel hineingegangen sind. Wir haben aber hier eine spezielle Population. Die Patienten, die wir meistens in Immuncheckpoint-Inhibitor-Studien einschließen, waren primär metastasiert. Die sind gekommen und waren metastasiert. Sie sind nicht mit einem Rezidiv gekommen. Die sind da auch drin. Wenn Patienten im metastasierten Setting sind, egal, ob sie bei der Diagnose primärmetastasiert waren oder mit einem Rezidiv gekommen sind, dann werden sie nach den sogenannten IMDC-Kriterien beurteilt. Das ist die Zahl der Zeit bis zur Systemtherapie, mehr oder weniger ein Jahr, der Performance Status und vier Laborwerte. Diese Laborwerte sind dann verändert, wenn sie schon ziemlich durchmetastasiert sind.

Patienten mit einem Rezidiv, die noch dazu routinemäßig alle paar Monate im CT nachgesorgt werden, haben in der Regel eine ganz andere Tumorlast. Das sind Patienten, die in der Regel im guten Performance Status sind. Es ist nicht so, dass diese Erkrankung plötzlich explodiert. Wir diagnostizieren dann anhand der Bildgebung irgendwo eine Metastase, dann habe ich verschiedene Optionen. Ich kann sofort mit einer Systemtherapie beginnen. Ich kann das erst einmal beobachten und mir die Dynamik der Erkrankung anschauen. Ich kann vielleicht eine lokale Therapie initiieren, eine Bestrahlung. Ich kann die Metastase reseziieren lassen oder eine Systemtherapie einleiten, was ich in der Regel nur dann tun werde, wenn die Patienten wirklich multipel metastasiert sind.

Das sind die Optionen. Dazu kommt, dass die Patienten, wenn sie keinen dieser vier Laborwerte verändert und vielleicht einen guten Performance Status haben, weil sie eigentlich krankheitsfrei waren, was die Tumorerkrankung betrifft, und das Rezidiv war später als ein Jahr nach dem initialen Eingriff, günstige Prognosegruppe sind.

Wir haben jetzt wie viele Studien? Vier? CLEAR, KEYNOTE 426, Carbo/Nivo usw. Das haben wir alles schon gemeinsam diskutiert. Alle Studien zeigen in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose keinen Überlebensvorteil. Sie können bei diesen Patienten die Systemtherapie genauso sequenziell geben, und sie werden keinen Überlebensnachteil haben. Insofern kann ich erstens nicht nachvollziehen, dass man sagt, die Therapie war nicht adäquat, weil die adäquate Therapie nirgendwo definiert ist. Zweitens kann ich auch nicht finden, wenn die einen TKI bekommen haben, dass sie damit zwingend untertherapiert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann direkt anknüpfen. Von unserer Seite aus würden wir hier nicht von einer Oder-, sondern von einer Und-Situation reden. Konkret: Wir reden hier über das krankheitsfreie Überleben, nämlich Patienten, die dann kein Rezidiv haben und nie in ihrem Leben ein Rezidiv haben werden. Wir gehen davon aus, dass sich die meisten Rezidive schon ereignet haben, aber noch nicht alle. Deshalb längere Beobachtung. Es kann sein, dass bei längerer Beobachtung noch ein „und“ in dem Sinne dazukommt, dass es später auch noch eine Gesamtüberlebenszeitverbesserung gibt. Das halte ich, wir haben es in den Leitlinien diskutiert, für zu früh. Wir haben nicht genug Beobachtungszeit, und wir haben bei Weitem noch nicht genug Ereignisse, um das, was Herr Grimm korrekterweise gefordert hat, nur annähernd zu beantworten.

Dazu kommt noch die Situation, dass Adjuvant-Situation und Metastase-Situation nicht identisch sind. In der metastasierten wird im Moment in jedem Fall die Kombinationstherapie als Firstline gemacht, was ein völlig anderes Nebenwirkungsspektrum und eine andere Belastung der Lebensqualität als das hat, was wir jetzt haben. Wir würden das ändern. Wir haben uns in den Leitliniendiskussionen entschieden, das zu trennen. OS halten wir für noch nicht beurteilbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich hatte noch eine Frage an den pU.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich habe noch eine Ergänzung zu Frau Müller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Frau Müller, ich hatte den Eindruck, dass man hier zwei Dinge in einen Topf wirft. Sie sagten, alle Patienten, die in diese Adjuvanz-Studie eingeschlossen wurden, waren Hochrisikopatienten. Dieses Hochrisiko bezieht sich aber nicht auf das Risikoprofil im metastasierten Stadium, sondern es sind Patienten, die ein hohes Risiko für eine Rezidiventwicklung haben. Das ist etwas völlig Unterschiedliches, und das müssen wir sehr genau trennen. Dann kommt das, was Herr Grimm und Herr Wörmann sagten, für die Wahl der Folgetherapie ist es entscheidend, wenn wieder eine Metastasierung auftreten sollte, in welchem Risikoprofil – und das ist dieses andere Risikoprofil, nämlich für Überleben im metastasierten Stadium – die Patienten zu diesen Zeitpunkt sind. Anhand dieses Risikoprofils wird ein Algorithmus erstellt, wo man sagen kann, für die günstige Prognose ist durchaus eine TKI-Monotherapie gerechtfertigt und in der mediär high risk heute die Kombinationstherapien mit Überlebensvorteil. Das ist aber eine andere Situation als hier in der Adjuvanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Wir richten uns, wenn wir uns fragen, ob die Folgetherapien adäquat sind, maßgeblich nach den Leitlinien. Ich habe die S3-Leitlinie jetzt aufgemacht. Darin steht

ganz klar: Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom soll die Kombination Pembro plus Axitinib oder Kombi Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden. Auf der nächsten Seite: Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko die VEGF-Inhibitoren gegeben werden. Also auch bei denen mit günstigem Risiko sind die laut Leitlinie nur eine zweite Option, wenn Checkpoint-Inhibition nicht möglich ist. – Das noch einmal dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf replizieren? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die Frage war: Hat es einen Einfluss auf den OS-Vorteil? Sie haben selbst die Dossiers für KEYNOTE 426 usw. erstellt. In den Subgruppenanalysen ist das Ergebnis immer gleich: in der günstigen Prognosegruppe kein OS-Vorteil für die Kombination gegenüber Monotherapie VEGF-Rezeptor-TKI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Preukschat, Replik:

Frau Dr. Preukschat: Es wäre interessant zu sehen, in welchen Risikogruppen sich die Patienten hier in der Studie befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, hatten Sie noch Nachfragen?

Frau Dr. Müller: Für mich ist es jetzt deutlich klarer geworden, dass Sie von anderen Risikogruppen geredet haben. Herr Wörmann hat auch deutlich gesagt, dass sie bezüglich des OS nichts ableiten würden, kein Benefit zu diesem Zeitpunkt, der relevant ist, dass es zu früh ist, dass sie aber den Endpunkt trotz Unsicherheiten bei den Folgetherapien für bewertbar halten.

Ich hatte den pU angesprochen, der gesagt hat, 80 Prozent hatten leitliniengerechte Folgetherapien. Das steht in starkem Gegensatz zu dem, was das IQWiG sagte. Vielleicht können Sie noch eins, zwei Worte dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Dr. Schiefer (MSD Sharp & Dohme): Im Prinzip haben Professor Grimm, Professor Wörmann und Professor Bergmann das schon sehr gut aufgeschlüsselt. Indem die S3-Leitlinie nicht nur die Möglichkeit gibt, eine systemische Therapie zu machen, sondern wenn zum Beispiel eine metachrone Metastase auftaucht, besteht die Möglichkeit einer Resektion, oder nicht operable Oligometastasierung kann mit Radiotherapie behandelt werden. In gewissen Umständen ist auch zunächst beobachtendes Abwarten eine Option. Insofern bilden die verabreichten Folgetherapien der Studie aus Sicht von MSD den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs adäquat ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiefer. – Gibt es dazu Anmerkungen?

Frau Dr. Müller: Ich hatte auf die 80 Prozent abgehoben. Das hatten die Fachgesellschaften so nicht gesagt. Aber ich nehme mit, dass sie das eher Pi mal Daumen geschätzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte aus seiner Sicht zusammenzufassen. Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank, dass wir noch einmal die Möglichkeit bekommen, die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht zusammenzufassen. Wichtig ist mir, dass das krankheitsfreie Überleben für diese Patienten im adjuvanten Setting von hoher Relevanz ist. Das kam auch in der Diskussion heraus. Die Vermeidung von Rezidiven hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenschancen. Das ist deshalb ein vom G-BA akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Hier zeigt die Therapie mit Pembrolizumab einen erheblichen Vorteil, und zwar in der KEYNOTE 564, der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien.

Für uns ist es deshalb nicht verwunderlich, dass zum jetzigen Zeitpunkt schon Vorteile im Gesamtüberleben zu beobachten sind. Für die betroffenen Patienten ist das aus unserer Sicht eine sehr gute Nachricht, da mit Pembrolizumab erstmals eine Therapieoption im adjuvanten Setting zur Verfügung steht, die sowohl erhebliche Vorteile im krankheitsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben im Vergleich zur zVT zeigen konnte. Insgesamt ergibt sich somit aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. Ich sehe keine Anmerkungen mehr, dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei den klinischen Experten für das Beantworten der Fragen und bei allen Fragestellern dafür, dass sie Interesse gezeigt und hier noch Aufklärungsbedarf gesehen haben. Wir werden selbstverständlich bei unseren Beratungen gewichten, was hier besprochen wurde. – Frau Müller, Sie haben noch eine Anmerkung.

Frau Dr. Müller: Nur eine Bitte wegen des EPAR, weil die Seite fehlt. Die hätten wir gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wäre gut, wenn Sie uns nachher noch eine kurze Mail schreiben würden, weil das sehr wichtig ist.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Das machen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, danke. – Damit ist diese Anhörung beendet. Bis gleich.

Schluss der Anhörung: 13:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-055 Pembrolizumab

Stand: Juni 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<p><i>Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i></p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use), Stand 26. März 2019:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms (nicht verordnungsfähig) <p>Beschluss des G-BA vom 15. Oktober 2009 über eine Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon-alpha und Interleukin-2-basierte Immunchemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie</p>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">• keine
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „KEYTRUDA ist (als Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms angezeigt.“
Es konnten keine zugelassenen Arzneimittel identifiziert werden.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adeverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFS	Disease free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MPA	medroxyprogesterone acetate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
PFS	Progression free survival
RCC	renal cell carcinoma
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1580 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2009 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie vom 15. Oktober 2009.

Fazit

Der Auftrag an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie zur Erstellung einer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie wird zurückgenommen.

Eckpunkte der Entscheidung:

Zwischenzeitlich ist die Zulassung von verschiedenen neuen Arzneimitteln zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms erfolgt. Aufgrund der somit bestehenden Vielzahl an therapeutischen Alternativen wird der Auftrag an die Expertengruppe zur Bewertung von Interferon alpha und Interleukin-2-basierten Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom zurückgenommen.

G-BA, 2018 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinom.

Fazit

Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Sun M et al., 2018 [9].

Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis

Fragestellung

To systematically evaluate the current evidence regarding the therapeutic benefit (disease-free survival [DFS] and overall survival [OS]) and grade 3–4 adverse events (AEs) for adjuvant VEGFR-targeted therapy for resected localized RCC.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with non-metastatic RCC who received adjuvant VEGFR-targeted therapy or placebo after nephrectomy

Intervention:

- VEGFR-targeted therapy (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, dovitinib, cabozantinib, tivantinib, and erlotinib)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- DFS and overall survival (OS), AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Library in January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB) was performed using the Cochrane Collaboration RoB tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The three randomized controlled phase III trials included the following comparisons: sunitinib versus placebo or sorafenib versus placebo (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma [ASSURE] study, n = 1943), sunitinib versus placebo (S-TRAC, n = 615), and pazopanib versus placebo (Pazopanib As Adjuvant Therapy in Localized/Locally Advanced RCC After Nephrectomy study, n = 1135)

Qualität der Studien:

- The RoB was considered low across all included studies.

Studienergebnisse:

- The pooled analysis showed that VEGFR-targeted therapy was not statistically significantly associated with improved DFS (hazard ratio [HR random]: 0.92, 95% confidence interval [CI]: 0.82–1.03, $p = 0.16$) or OS (HR random: 0.98, 95% CI: 0.84–1.15, $p = 0.84$) compared with the control group.
- The adjuvant therapy group experienced significantly higher odds of grade 3–4 AEs (OR random: 5.89, 95% CI: 4.85–7.15, $p < 0.001$).
- In exploratory analyses focusing on patients who started on the full-dose regimen, DFS was improved in patients who received adjuvant therapy (HR random: 0.83, 95% CI: 0.73–0.95, $p = 0.005$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This pooled analysis of reported randomized trials did not reveal a statistically significant effect between adjuvant VEGFR-targeted therapy and improved DFS or OS in patients with intermediate/high-risk local or regional fully resected RCC. Improvement in DFS may be more likely with the use of full-dose regimens, pending further results. However, adjuvant treatment was associated with high-grade AEs.

Kommentare zum Review

- only three studies with certain degree of heterogeneity
- Siehe auch Sonbol et al., 2018 [8].

Bai Y et al., 2018 [1].

Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review

Fragestellung

to analyze the role and safety of adjuvant therapy in renal cancer setting

Methodik

Population:

- patients with loco-regional RCC

Intervention:

- adjuvant therapy (chemotherapy, vaccine therapy, immune therapy, and targeted therapy)

Komparator:

- no active treatment after surgery

Endpunkte:

- DFS, OS, PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Library for relevant studies before 23 April 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve trials were identified that were published or presented between 1996 and 2017
- Considering the selected trials, 2 trials tested targeted therapy, 3 trials vaccine therapy, 5 trials immune therapy, 1 trial chemo- therapy, and 1 thalidomide alone. Besides, the Ravaud trial and the Chamie trial made a strict restriction on histologic subtypes that they enrolled only patients who had histologically confirmed RCC with a clear cell component.
- The remaining trials accepted all pathological subtypes. Particularly, the entrance criterion of Ravaud trial that TNM stage III or IV was even higher than other trials. Among the analyzed patients, approximately 18% had pT2, 68% pT3, 2%pT4, while 10% of patients had node-positive disease. Moreover, most eligible trials accepted patients with all subtypes of renal cancer except 1 trial.

Qualität der Studien:

- Our analyzed trials were of sufficient quality. Most studies reported random sequence generation but allocation concealment, for some studies were designed with open- label, may result to some uncertain bias. Regarding out- come reporting, some studies reported intention-to-treat analysis of OS and DFS; for 1 trial, the data of OS have not yet matured for meta-analysis.

Studienergebnisse:

- Adjuvant therapy did not contribute to overall survival or disease-free survival when compared to placebo or observation.
- No survival benefit was observed according to subgroup analyses (targeted therapy, vaccine therapy, and immune therapy).
- Moreover, adjuvant therapy increased obviously the risk of toxicities:
 - hypertension (OR = 3.22; 95% CI: 1.90–5.46, P= 0.000),
 - fatigue (OR = 3.43; 95% CI: 2.03–5.79, P = 0.000),
 - rash (OR = 6.18; 95% CI: 1.51–25.33, P = 0.011),
 - hand-foot syndrome (OR = 11.38; 95% CI: 2.40–53.91, P = 0.000),
 - diarrhea (OR = 14.17; 95% CI: 1.68–119.55; P = 0.015),
 - pain (OR = 3.24; 95% CI: 2.34–4.47; P = 0.000), and
 - infection (OR = 1.88; 95% CI: 1.06–3.33, P = 0.030).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The systematic review confirms that as a whole, adjuvant therapies-targeted therapy, vaccine therapy, and immune therapy are not effective for RCC, and even harmful.

Kommentare zum Review

- different adjuvant therapies
- absence of adequate data on toxicity

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [6].

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2

Leitlinienorganisation/Fragestellung

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Vorversion aus 2015: Aktualisierung um Themen (Amendment)
 - Systemtherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms
 - Adjuvante Therapie
- Fragestellungen definiert, konkretisiert und konsentiert durch die Leitliniengruppe am 29.10.2012.
- Zur adjuvanten Therapie wurde sich auf Expertenkonsens als primäre Bearbeitungsstrategie verständigt.
- Leitlinienadaption: Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms im August 2012, Bewertung mittels DELBI.
- Systematische Literaturrecherchen: Zur adjuvanten Therapie nicht durchgeführt in Version 1.0 und nicht durchgeführt für Amendment 2016
- 3 Konsensuskonferenzen, finale schriftliche Abstimmung, DELPHI- Prozess
- Amendment 2016 erforderlich, weil neue Erkenntnisse durch Publikation zwischenzeitlich abgeschlossener Studien vorlagen, die den Leitlinienautoren bekannt waren.



LoE: Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1- -	Alle-oder-Keiner
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

- **Statements:** Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

- Expertenkonsens (EK): Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und einsehbar
- Expertenkonsens als primäre Bearbeitungsstrategie zur adjuvanten Therapie festgesetzt. Im Addendum 2016 wurde zusätzlich die Phase-III-Studie (ASSURE-Studie) zu adjuvanten Therapie berücksichtigt. Aufgrund der negativen Ergebnisse wurde die Empfehlung nicht verändert, der Hintergrundtext wurde um die Studienergebnisse ergänzt.

Empfehlungen

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Immuntherapie oder Vakzinierungstherapie soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [483-492]	
	Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Behandlung mit Target-Therapie (Multikinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren) soll nur in Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: [476-478, 481, 492]	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

- Kein Vorteil für adjuvante Behandlung (Immuntherapie, Vakzinierung, klassische Chemotherapie, Thalidomid) bezüglich Verlängerung des DFS (disease free survival) oder OS (overall survival) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe in Metaanalyse von 10 RCTs mit 2.609 Patienten [492].
- Metaanalyse von 7 vor allem retrospektiven Arbeiten mit 735 Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie zeigte Senkung des Lokalrezidivrisikos bei älteren Bestrahlungstechniken, jedoch kein Einfluss auf Überleben [493].
- Keine Belege für Nutzen einer adjuvanten Immuntherapie mit Interferon-alpha, hochdosiertem Interleukin-2, Interleukin-2 mit CD8-positiven tumorinfiltrierenden Lymphozyten noch einer Kombination von Interferon-alpha und Interleukin-2 allein oder mit Chemotherapie [483-488].
- Keine Belege für den Nutzen einer adjuvanten Vakzinierung mit autologen bestrahlten Tumorzellen plus Bacillus Calmette-Guérin als auch mit HSPPC-96 [489, 490].

- Keine Belege für den Nutzen einer adjuvanten Hormontherapie, z. B. mit Medroxyprogesteronacetat [494].
- Keine Belege für den Nutzen einer adjuvanten Target-Therapie [495].

483. Pizzocaro, G., et al., Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 425-31. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208835>

484. Messing, E.M., et al., Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(7): p. 1214-22.

485. Figlin, R.A., et al., Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2521-9.

486. Clark, J.I., et al., Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(16): p. 3133-40. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>

487. Passalacqua, R., et al., Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Clin Oncol*, 2007. 25(20 Suppl): p. LBA5028.

488. Atzpodien, J., et al., Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2005. 92(5): p. 843-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>

489. Galligioni, E., et al., Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guérin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*, 1996. 77(12): p. 2560-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>

490. Wood, C., et al., An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9633): p. 145-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602688>

491. Jocham, D., et al., Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 363(9409): p. 594-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>

492. Scherr, A.J., et al., Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 115. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453469>

493. Tunio, M.A., A. Hashmi, and M. Rafi, Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 2010. 21(9): p. 1839-45.

494. Pizzocaro, G., et al., Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*, 1987. 138(6): p. 1379-81. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824861>

495. Haas, N.B., et al., Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 387(10032): p. 2008-16.

Ljungberg B et al., 2017 [7].

European Association of Urology

Guidelines on renal cell carcinoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Limited update of the 2016 publication
- Neue Empfehlungen im Kapitel „Adjuvant therapy“
- Kapitel zur adjuvanten Therapie “updated using a structured literature assessment”
- Peer Review: Chapter 7 ‘Disease management’ [beinhaltet Kapitel zur adjuvanten Therapie] was peer reviewed prior to publication. Publications ensuing from SRs have all been peer reviewed.

- Suchzeitraum (Update): July 2015 - June 2016 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, Ovid MEDLINE

LoE/GoR

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Summary of Evidence (SOE) tables provided for each recommendation address a number of key elements:

- 1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation;
- 2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
- 3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
- 4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
- 5. the impact of patient values and preferences on the intervention;
- 6. the certainty of those patient values and preferences.

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak' and is directional, either 'do it' (as represented by arrows pointing upwards) or 'do not do it' (arrows pointing downwards).

The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und online einsehbar.
- Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S3-Klassifikation.

Empfehlungen

7.2.5.1. Summary of evidence and recommendations for adjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Adjuvant cytokines do not improve survival after nephrectomy.	1b
Adjuvant sunitinib improved disease-free survival in one of the two available studies, but not overall survival, after nephrectomy in selected high-risk patients.	1b
Recommendations	grade
Do not offer adjuvant therapy with sorafenib.	strong ↓↓
Do not offer adjuvant sunitinib following surgically resected high-risk clear-cell renal cell cancer.	weak ↓

Hintergrund

- No evidence from randomised phase III trials for survival benefit of
 - adjuvant tumour vaccination in selected patients undergoing nephrectomy for T3 renal carcinomas [323-327] (LE: 1b),
 - interferon-alpha (IFN-α) and interleukin-2 (IL-2) [328],
 - heat shock protein-peptide complex-96 (vitespen) [329] in overall sample,
 - girentuximab, a monoclonal antibody against carboanhydrase IX (CAIX) (ARISER) [330],
- ASSURE study on with 1:1:1 to sunitinib, sorafenib, or placebo showed no benefit in DFS and OS [162].
- In S-TRAC study with adjuvant Sunitinib vs placebo the HR was 0.76 (95% CI 0.59–0.98; p = 0.03) for DFS, and OS was immature. Grade 3/4 toxicity in the study was 60.5% for patients receiving sunitinib.
- The panel, including representatives from a patient advocacy group (IKCC), voted and reached a consensus decision to not recommend adjuvant therapy with sunitinib for patients with high-risk RCC after nephrectomy [331].

162. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. ASCO Meeting Abstracts, 2015. 33: 403.

323. Galligioni, E., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer, 1996. 77: 2560.

324. Figlin, R.A., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 1999. 17: 2521.

325. Clark, J.I., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 3133.

326. Atzpodien, J., et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer, 2005. 92: 843.

327. Jocham, D., et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet, 2004. 363: 594.

328. Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. Semin Oncol, 2013. 40: 482.

329. Wood, C., et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet, 2008. 372: 145.

330. Chamie, K., et al. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. Urol Oncol, 2015. 33: 204 e25.

331. Ravaud, A., et al. Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). Ann Oncol 2016. 27: LBA1.

Benahmed N et al., 2015 [2].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current scientific evidence for the diagnosis, treatment, follow-up and supportive care of patients with renal cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group.
- Collaboration between multidisciplinary groups of practicing clinicians and KCE experts
- Search for high-quality, recent guidelines in Medline, the NGC and the GIN database
- If high quality guidelines not sufficient, systematic search in MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library + search for primary studies published after the search date of the most complete review performed in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL.
- Suchzeitraum: ≥ 2009-2014
- Critical appraisal with AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

LoE/GoR

Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1311-6.

Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	or case series.

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.

Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects (<i>the intervention is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects (<i>the intervention is not to be put into practice</i>).
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects (<i>the intervention probably is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects (<i>the intervention probably is not to be put into practice</i>).

Table 5 – Factors that influence the strength of a recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted.

Empfehlungen

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	The balance is clearly negative because of the absence of benefit and the significant toxicity of adjuvant treatment.
Quality of evidence	The quality of evidence is very low. One study on the role of vaccines is very underpowered.

Targeted therapy as adjuvant treatment is out-of-scope of the current guideline. However, a recent published trial (ASSURE) tested sorafenib and sunitinib as adjuvant therapy in patients with locally advanced RCC at high risk of recurrence.⁸⁷ The authors concluded that neither sorafenib nor sunitinib offers benefits above or beyond placebo.

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
• Adjuvant therapy is not recommended outside clinical trials.	Strong	Very low

Radiotherapy

- No recent RCT found on the topic
- Most recent RCT⁸⁶: No benefit in relapse rates and in survival for patients with renal adenocarcinoma, huge complication rate reported in the radiotherapy group (44%)

Hormones

- Adjuvant medroxyprogesterone acetate (MPA) after radically resection of a renal cancer was compared to no adjuvant treatment in 120 Italian patients without metastasis.⁹¹
- No statistically significant difference in 5-year survival rate

Chemotherapy

- No improvement of the 2- and 3-year⁸⁰ or 5-year⁹⁰ cancer specific survival found

Immunotherapy and adoptive immunotherapy

- Cytokines as adjuvant treatment of nephrectomy in RCC were tested in four trials.^{79, 82, 87, 88}
- No advantage in overall survival, in median survival or in disease free survival in all trials, high toxicity in all but 1 RCT⁸⁷
- No improvement in response rate or survival for adoptive immunotherapy⁸³

Immuno-chemotherapy

- 2 trials^{71,81} failed to show any statistically significant benefit for the postoperative adjuvant immune-chemotherapy in terms of DFS or OS
- Treatment associated with significant toxicity

Vaccines

- 1 trial⁸⁵ with advantage of vaccine for 5-year progression-free survival (in subgroup analysis only noted in T3 tumours)
- 1 RCT with no advantage in terms of recurrence-free survival or OS

Targeted therapy

- ASSURE trial⁹⁷: neither sorafenib nor sunitinib offers benefits above or beyond placebo.

Conclusions

- Adjuvant therapies after nephrectomy in non-metastatic RCC such as radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy (cytokines or vaccine) or immuno-chemotherapy did not show any improvement in disease free or overall survival.
- Significant toxicity was generally associated with these adjuvant treatments.

71. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active Treatment of Localized Renal Tumors May Not Impact Overall Survival in Patients Aged 75 Years or Older. *Cancer*. 2010;116(13):3119-26.

79. Hinotsu S, Kawai K, Ozono S, Tsushima T, Tokuda N, Nomata K, et al. Randomized controlled study of natural interferon γ as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(1):68-74.

80. Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urology*. 2009;73(2):337-41.

81. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2a based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005 92(5):843-6.

82. Clark JI, Atkins M, Urba W, Creech S, Figlin R, Dutcher J, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003 21(16):3133-40.

83. Figlin R, Thompson J, Bukowski R, Vogelzang N, Novick A, Lange P, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumorinfiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol*. 1999 17(8):2521-9.

85. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9409):594-9.

86. Kjaer M, Frederiksen P, Engelholm S. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys*. 1987 13(5):665-72.

87. Messing E, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford E, et al. Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, Pontes JE, Hahn R, Trump D. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1214-22.

88. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J. Clin.Oncol*. . 2001;19(2):425-31.

90. Naito S, Kumazawa J, Omoto T, Iguchi A, Sagiyama K, Osada Y, et al. Postoperative UFT adjuvant and the risk factors for recurrence in renal cell carcinoma: a long-term follow-up study. *Kyushu University Urological Oncology Group. Int J Urol*. 1997;4(1):8-12.

91. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, Giongo A, Cozzoli A, Dormia E, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 1987;138(6):1379-81

97. Haas N, Manola J, Ky B, Flaherty K, Uzzo R, Kane C, et al. Effects of adjuvant sorafenib and sunitinib on cardiac function in renal cell carcinoma patients without overt metastases: results from ASSURE, ECOG2805. *Clin Cancer Res*. 2015;[Epub ahead of print].

Gallardo E et al., 2018 [3].

Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)

SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to provide recommendations about the management of kidney cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The SEOM guidelines have been developed with the consensus of ten genitourinary cancer oncologists from SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) and SOGUG (Spanish Oncology Genitourinary Group).

Table 1 Levels of evidence/grades of recommendation

Levels of evidence

I Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity

II Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

III Prospective cohort studies

IV Retrospective cohort studies or case-control studies

V Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages; optional

D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended

E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the SEOM/SOGUG faculty and experts.

Sonstige Hinweise:

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Local and locoregional disease

- Partial nephrectomy is recommended in T1 tumors, if technically feasible, as well as in bilateral tumors or a single functional kidney. Radical nephrectomy is recommended in T2-4 tumors. Level of evidence: III. Grade of recommendation: A.
- Adjuvant therapy with sunitinib over 1 year after nephrectomy could be an option to consider individually in patients with high-risk features. However, there is still insufficient evidence to recommend this therapy routinely in clinical practice. Level of evidence: II. Grade of recommendation: C.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2019) am 20.12.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or collecting duct):ti,ab,kw
3	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesion* or malign*):ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	(hypernephroma* or rcc):ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 2014 to 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2019

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh])))
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))

	AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
9	((#8) AND ("2014/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.12.2019

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh])))
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	(((#8) AND ("2014/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Bai Y, Li S, Jia Z, Ding Y, Gu C, Yang J.** Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol* 2018;36(2):79 e71-79 e10.
2. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 21.02.2019]. (KCE Reports; Band 253). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf.
3. **Gallardo E, Mendez-Vidal MJ, Perez-Gracia JL, Sepulveda-Sanchez JM, Campayo M, Chirivella-Gonzalez I, et al.** SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol* 2018;20(1):47-56.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie vom 15. Oktober 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-906/2009-10-15-AMR6-Interleukin-Rueck.pdf>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinom [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 26.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. 04.2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom>.
7. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. 2018. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2017. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_2017_web.pdf.
8. **Sonbol MB, Firwana B, Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, Joseph RW, et al.** Adjuvant Antiangiogenic Agents in Post-nephrectomy Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2018;1(2):101-108.
9. **Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al.** Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol* 2018;74(5):611-620.