

# Tragende Gründe



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)**

Vom 14. Mai 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	17
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	19
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20
	2.4 Therapiekosten .....	20
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>25</b>

## 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 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 26. August 2019 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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) eingestuft wird.

Am 13. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. Juni 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. November 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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 in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a  
*oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)  
*oder*
- Monotherapie mit Pazopanib  
*oder*
- Monotherapie mit Sunitinib

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab  
*oder*
- Sunitinib  
*oder*
- Temsirolimus

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in

zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

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.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kommen auf Basis der Evidenz grundsätzlich die Wirkstoffe Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Sunitinib oder Temozolomid als Vergleichstherapien in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temozolomid größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer/MSKCC<sup>2</sup>-Score oder IMDC<sup>3</sup>-Score) zwischen Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko unterschieden. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt<sup>4</sup>.

Da die benannten Therapieoptionen TKI umfassen, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in zwei Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC-Score (IMDC-Score 0-2 und IMDC-Score  $\geq 3$ ) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten.

Für die seit Januar 2019 zugelassene Kombinationstherapie bestehend aus den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab hat der G-BA für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) mit dem Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

---

<sup>2</sup> Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

<sup>3</sup> International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

<sup>4</sup> Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 141-8.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage mit Einführung von mehreren neuen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich der Therapiestandard derzeit im Wandel.

Unter Berücksichtigung dieser Sachlage werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib, eine Monotherapie mit Sunitinib sowie für Patienten mit intermediärem Risikoprofil die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie in erster Linie den Einsatz von Temezirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an.

Die Empfehlung basiert auf einer Phase III-Studie, in welcher Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden und für die Temezirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte. Die Risikostratifizierung basierte hier jedoch auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der anhand dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, die nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist jedoch unklar. Die Leitlinie der „Cancer Care Ontario“ (CCO) benennt Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption neben Temezirolimus für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko.

Für Sunitinib liegt zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden und in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temezirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor.

Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab hat der G-BA für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) mit dem Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Unter Berücksichtigung eines sich im Wandel befindlichen Therapiestandards im vorliegenden Anwendungsgebiet werden für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) die Wirkstoffe Temezirolimus, Sunitinib und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Im August 2017 wurde der Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib sowohl für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das im Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mittlerem (IMDC-Score 1-2) oder hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ ) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2018 keinen Zusatznutzen festgestellt, da anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib gezeigt

werden konnten. Daher kommt Cabozantinib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Seit Oktober 2019 steht zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom darüber hinaus der Wirkstoff Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Verfügung. Für Avelumab in Kombination mit Axitinib erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Mit Avelumab in Kombination mit Axitinib besteht somit für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine weitere zugelassene, in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms noch sehr neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher kommt Avelumab in Kombination mit Axitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit günstigem, intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab wird für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den zugrundeliegenden Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Vor dem Hintergrund eines sich im Wandel befindlichen Therapiestandards für das vorliegende Anwendungsgebiet sieht es der G-BA daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der teilweisen Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich der Wirkstoffe Sunitinib sowie Nivolumab/Ipilimumab in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 0-2 und IMDC-Score  $\geq 3$ ) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a  
oder
- Monotherapie mit Pazopanib  
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Sunitinib  
oder
- Temsirolimus

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Kombinationstherapie aus den Wirkstoffen Nivolumab und Ipilimumab dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend in Patientengruppe a) und Patientengruppe b) ergänzt.

Grundlage für diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Beschluss vom 15. August 2019 zu der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und entsprechende Einwände in den Stellungnahmen von medizinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

und

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene Phase-III-Studie KEYNOTE 426 vor. Die noch laufende, internationale, multizentrische Studie wird in 16 Ländern und 124 Studienzentren durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß AJCC<sup>5</sup>-Klassifikation).

Neben Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden auch Patienten mit einer Klarzellkomponente eingeschlossen. Deren Anteil beträgt 6 % der Studienpopulation. Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom sind nicht von der Studienpopulation umfasst. Gleiches gilt für Patienten mit Karnofsky-Performance-Status < 70 %. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Risikoprofil, der IMDC<sup>6</sup>-Score wurde jedoch zum Studienbeginn erhoben.

---

<sup>5</sup> American Joint Committee on Cancer

<sup>6</sup> International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium



Es wurden 861 Patienten in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Pembrolizumab + Axitinib, 432 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib (429 Patienten) zugeordnet.

Die Zuordnung der Patienten in den Interventions- oder Kontroll-Arm erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und dem Risikoprofil gemäß IMDC-Score zu Studienbeginn (günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als Vorliegen von 0 vs. 1 bis 2 vs.  $\geq 3$  Risikofaktoren gemäß IMDC-Score).

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil umfasst 376 Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 377 Patienten im Sunitinib-Arm. Die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil setzt sich aus 56 Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 52 Patienten im Sunitinib-Arm zusammen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug sowohl im Pembrolizumab + Axitinib-Arm als auch im Sunitinib-Arm 61 Jahre.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes/Patienten. Pembrolizumab durfte für maximal 35 Zyklen verabreicht werden. Jedoch konnten die Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wiederaufnehmen („second course phase“). Voraussetzung hierfür war ein komplettes, bestätigtes Ansprechen oder das Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung nach darauffolgender bestätigter Progression.

Pembrolizumab wurde 1-malig zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht. Die Gabe von Sunitinib erfolgte kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen (Cross-over) war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Im Anschluss an die Studienbehandlung erhielten 22 % der Patienten des Pembrolizumab + Axitinib-Arms mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm waren es 37 % der Patienten, wobei Nivolumab (16 %), Sunitinib (6 %) und Pazopanib (5 %) die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien für Patienten des Sunitinib-Arms waren. Von den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil erhielten 34 % des Pembrolizumab + Axitinib-Arms eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm belief sich dieser Anteil auf 44 %, wobei für die Patienten des Sunitinib-Arms als Folgetherapien insbesondere Nivolumab (29 %) sowie Sunitinib und Pazopanib (jeweils 6 %) eingesetzt wurden.

Für die noch laufende Studie KEYNOTE 426 liegen bisher Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 24. August 2018 und 2. Januar 2019 vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 2. Januar 2019 herangezogen. Hierbei handelt es sich um einen von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) geforderten post-hoc durchgeführten Datenschnitt der Studie KEYNOTE 426.

In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pembrolizumab + Axitinib (Hazard Ratio (HR): 0,57 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,41; 0,80]; p-Wert: 0,001).

Bis zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts waren im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 58 Patienten (15,4 %) und im Sunitinib-Arm 90 Patienten (23,9 %) verstorben, die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Das Ausmaß des Effektes der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib wird als eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bewertet.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der Endpunkt PFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Nachweis einer Krankheitsprogression erfolgt anhand der RECIST<sup>7</sup>-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib (HR: 0,70 95 %-KI [0,57; 0,86]; p-Wert: < 0,001). Eine Krankheitsprogression ereignete sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm bei 169 Patienten (44,9 %) und im Sunitinib-Arm bei 193 Patienten (51,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt im Interventions-Arm bei 18,0 Monaten und im Kontroll-Arm bei 12,5 Monaten, womit sich eine absolute Differenz von 5,5 Monaten ergibt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie KEYNOTE 426 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST Version 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

##### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS)*

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs.

Für beide Fragebogen unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen in den ersten 24 Studienwochen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird:

---

<sup>7</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Im Pembrolizumab + Axitinib-Arm erfolgte die Erhebung der Symptomatik jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus, wobei Pembrolizumab 1-malig zu Beginn des jeweiligen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht wurden.

Demgegenüber wurde die Symptomatik im Sunitinib-Arm an Tag 1 und zusätzlich nach 4 Wochen an Tag 29 eines 6-wöchigen Zyklus erhoben. Sunitinib wurde pro Zyklus kontinuierlich über 4 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause.

Während in beiden Behandlungsarmen zu Zyklusbeginn jeweils eine potenziell geringere behandlungsbedingte Symptomatik vorlag, stellte der in der Auswertung des Sunitinib-Arms ebenfalls berücksichtigte Tag 29 des jeweiligen Sunitinib-Zyklus einen Zeitpunkt mit potenziell hoher behandlungsbedingter Belastung dar.

Für den Kontroll-Arm wurden somit in der Auswertung neben den Erhebungen zu Zeitpunkten mit einer potenziell geringeren behandlungsbedingten Belastung auch Zeitpunkte mit potenziell hoher Belastung durch die Sunitinib-Behandlung berücksichtigt. Daraus ergibt sich potenziell ein Vorteil zugunsten der Intervention.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vorgelegt, welche die Einschränkungen aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen in geeigneter Weise berücksichtigen.

Insgesamt werden die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik aufgrund der möglichen Verzerrung zugunsten der Intervention als nicht verwertbar angesehen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu.

Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

#### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu.

Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

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

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. SUE treten im Median 5,0 Monate früher unter der Therapie mit Pembrolizumab + Axitinib (19,2 Monate) als im Sunitinib-Arm auf (24,2 Monate).

Die Erhebung der SUE war in der Studie KEYNOTE 426 bis 90 Tage nach Behandlungsende oder 30 Tage, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde, geplant. Die Beobachtungszeit wird daher durch die Therapieabbruchgründe, und hierbei maßgeblich durch die Krankheitsprogression, bedingt. Krankheitsprogressionen traten im Kontrollarm früher auf, wodurch die mediane Beobachtungszeit im Kontrollarm gegenüber dem Interventionsarm verkürzt ist.

### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Hinsichtlich des Auftretens von Therapieabbrüchen aufgrund von UE liegt zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib vor. Dem liegen 127 Ereignisse (34,0 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 53 Ereignisse (14,2 %) im Sunitinib-Arm zugrunde.

### *Spezifische UE*

#### *Immunvermittelte UE*

Hinsichtlich der Endpunkte immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib.

#### *Weitere spezifische UE*

Bei weiteren spezifischen UE können sowohl Vorteile als auch Nachteile für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib festgestellt werden.

In Detail zeigen sich Vorteile in den Endpunkten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (jeweils: SOC, schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]).

Nachteile für Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib liegen für die Endpunkte „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und Endokrine Erkrankungen“ (jeweils: SOC, SUE) sowie „Leber- und Gallenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (jeweils: SOC, schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) vor.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib Nachteile in den SUE und den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigen sich im Detail sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie KEYNOTE 426 wird Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30, FKS-DRS und EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine weiteren Auswertungen vorgelegt, um den Einschränkungen der Datengrundlage zu begegnen und eine Bewertung zu ermöglichen. Eine Einschätzung, wie sich die Kombinationstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib Nachteile für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen können im Detail sowohl Vorteile als auch Nachteile festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben die Nachteile bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen überwiegt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE 426 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben verbleiben Unsicherheiten aufgrund der noch vorläufigen Ergebnisse auf Basis relativ geringer Ereigniszahlen. So sind bis zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 15,4 % und im Sunitinib-Arm 23,9 % der Patienten verstorben, die mediane Überlebenszeit wurde jeweils noch nicht erreicht.

Des Weiteren liegen keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Ursächlich hierfür sind die in den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Im Ergebnis werden für den Kontroll-Arm in der Auswertung neben den Erhebungen zu Zeitpunkten mit einer potenziell geringeren behandlungsbedingten Belastung auch Zeitpunkte mit potenziell hoher Belastung durch die Sunitinib-Behandlung berücksichtigt. Daraus ergibt sich potenziell ein Vorteil zugunsten der Intervention. Aussagen dazu, wie sich Pembrolizumab

in Kombination mit Axitinib auf die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, können daher nicht vorgenommen werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3)

Mortalität

*Gesamtüberleben*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pembrolizumab + Axitinib (HR: 0,50 95 %-KI [0,29; 0,87]; p-Wert: 0,015). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 21,8 Monate und im Kontrollarm 10,1 Monate, womit sich eine absolute Differenz von 11,7 Monaten ergibt.

Das Ausmaß des Effektes der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib wird als eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bewertet.

Morbidität

*Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der Endpunkt PFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Der Nachweis einer Krankheitsprogression erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib (HR: 0,57 95 %-KI [0,35; 0,92]; p-Wert: 0,002). Eine Krankheitsprogression ereignete sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm bei 38 Patienten (67,9 %) und im Sunitinib-Arm bei 39 Patienten (75,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt im Interventions-Arm bei 4,9 Monaten und im Kontroll-Arm bei 2,9 Monaten, womit sich eine absolute Differenz von 3,0 Monaten ergibt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie KEYNOTE 426 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST Version 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

*Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FCSI-DRS)*

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem Fragebogen FCSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FCSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FCSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs.

Für beide Fragebogen unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen in den ersten 24 Studienwochen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird:

Im Pembrolizumab + Axitinib-Arm erfolgte die Erhebung der Symptomatik jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus, wobei Pembrolizumab 1-malig zu Beginn des jeweiligen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht wurden.

Demgegenüber wurde die Symptomatik im Sunitinib-Arm an Tag 1 und zusätzlich nach 4 Wochen an Tag 29 eines 6-wöchigen Zyklus erhoben. Sunitinib wurde pro Zyklus kontinuierlich über 4 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause.

Während in beiden Behandlungsarmen zu Zyklusbeginn jeweils eine potenziell geringere behandlungsbedingte Symptomatik vorlag, stellte der in der Auswertung des Sunitinib-Arms ebenfalls berücksichtigte Tag 29 des jeweiligen Sunitinib-Zyklus einen Zeitpunkt mit potenziell hoher behandlungsbedingter Belastung dar.

Für den Kontroll-Arm wurden somit in der Auswertung neben den Erhebungen zu Zeitpunkten mit einer potenziell geringeren behandlungsbedingten Belastung auch Zeitpunkte mit potenziell hoher Belastung durch die Sunitinib-Behandlung berücksichtigt, woraus sich potenziell ein Vorteil zugunsten der Intervention ergibt.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vorgelegt, welche die Einschränkungen aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen in geeigneter Weise berücksichtigen.

Insgesamt werden die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik aufgrund der möglichen Verzerrung zugunsten der Intervention als nicht verwertbar angesehen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die hinsichtlich der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen in gleicher Weise auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS zu.

Somit werden, entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, auch die vorgelegten Auswertungen zum Gesundheitszustand als nicht verwertbar angesehen.

#### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Die in Verbindung mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Unsicherheiten infolge unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen treffen ebenfalls auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu.

Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ werden somit auch die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

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

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Sowohl hinsichtlich der SUE als auch der durch UE bedingten Therapieabbrüche zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die geplante Nachbeobachtungszeit zur Erhebung der SUE in der Studie KEYNOTE 426 betrug 90 Tage oder 30 Tage, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde. Die Beobachtungszeit wird daher durch die Therapieabbruchgründe, und hierbei maßgeblich durch die Krankheitsprogression, bedingt. Krankheitsprogressionen traten im Kontrollarm früher auf, wodurch die mediane Beobachtungszeit im Kontrollarm gegenüber dem Interventionsarm verkürzt ist.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pembrolizumab + Axitinib vor. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) treten im Median 1,7 Monate später unter der Therapie mit Pembrolizumab + Axitinib (2,7 Monate) als im Sunitinib-Arm auf (1,0 Monate).

#### *Spezifische UE*

##### *Immunvermittelte UE*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

##### *Weitere spezifische UE*

Bei weiteren spezifischen UE zeigen sich ausschließlich Vorteile für eine Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Im Detail liegen positive Effekte in den Endpunkten „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC, UE), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (jeweils SOC, schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) vor.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib einen Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Auch hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen für die Kombinationstherapie im Detail nur Vorteile im Vergleich zu Sunitinib vor.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie KEYNOTE 426 wird Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine weiteren Auswertungen vorgelegt, um den Einschränkungen der Datengrundlage zu begegnen und eine Bewertung zu ermöglichen.

Eine Einschätzung, wie sich die Kombinationstherapie auf die krankheitsspezifische Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit auf der Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten nicht möglich.



In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). In spezifischen unerwünschten Ereignisse können im Detail ebenfalls ausschließlich Vorteile für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten werden die Vorteile im Gesamtüberleben und der Vermeidung von schweren Nebenwirkungen insgesamt als eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offene Phase-III-Studie KEYNOTE 426 wurden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Es liegen keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Ursächlich hierfür sind die in den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Im Ergebnis werden für den Kontroll-Arm in der Auswertung neben den Erhebungen zu Zeitpunkten mit einer potenziell geringeren behandlungsbedingten Belastung auch Zeitpunkte mit potenziell hoher Belastung durch die Sunitinib-Behandlung berücksichtigt. Daraus ergibt sich potenziell ein Vorteil zugunsten der Intervention. Aussagen dazu, wie sich Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, können daher nicht vorgenommen werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

und

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

### **Zu Patientengruppe a)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a  
*oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)  
*oder*
- Monotherapie mit Pazopanib  
*oder*
- Monotherapie mit Sunitinib

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie KEYNOTE 426 vor.

In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Grund hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Eine Einschätzung, wie sich die Kombinationstherapie z.B. auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib Nachteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse können im Detail sowohl Vorteile als auch Nachteile beobachtet werden.

Unsicherheiten verbleiben aufgrund der noch relativ geringer Ereigniszahlen für den Endpunkt Gesamtüberleben und fehlender verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib festgestellt.

### **Zu Patientengruppe b)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab  
*oder*
- Sunitinib  
*oder*
- Temsirolimus

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie KEYNOTE 426 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wird.

Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Grund hierfür sind unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen, wodurch die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Eine Einschätzung, wie sich die Kombinationstherapie z.B. auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, ist somit nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail ausschließlich Vorteile für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib vor.

Insgesamt stellen die Vorteile im Gesamtüberleben und den schweren Nebenwirkungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen für a) Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2): ca. 3.050 – 3.310 Patienten und b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ): ca. 460 – 610 Patienten sind mit Unsicherheiten behaftet und werden insgesamt als leicht überschätzt bewertet. Dies ist auf die vom pharmazeutischen Unternehmer für 2018 (Obergrenze) und 2019 extrapolierten höheren Inzidenzen für die Berechnung der Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom im Vergleich mit der aktuellen Inzidenzprognose des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2020 zurückzuführen. Zudem sind die Anteile der Patienten für beiden Fragestellungen in Bezug auf die Risikoprofile mit Unsicherheit behaftet.

Vor dem Hintergrund der benannten Unsicherheiten werden dem Beschluss die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinoms (RCC), für die eine Erstlinienbehandlung infrage kommt, entsprechend der Angaben des IQWiG zugrunde gelegt. Diese basieren auf den Berechnungen der Patientenzahlen im Addendum zum Auftrag A19-95 (G20-06) im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Avelumab (Beschluss vom 14. Mai 2020). Gleichwohl auch diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet sind (siehe unten), werden diese als präzisere Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation bewertet.

Über fünf Rechenschritte wird die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Die prognostizierte Inzidenz für Patienten mit Nierenkarzinom beträgt für das Jahr 2020 ca. 15.400.
2. Davon weist ein Anteil von 96 % (14.784 Patienten) ein Nierenzellkarzinom (RCC) auf.
3. Der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit einer Erstdiagnose im UICC-Stadium IV + beträgt 14,1 % (2.085 Patienten). Für Patienten mit einer Erstdiagnose im UICC-Stadium I–III (85,9 %) und anschließender Progression in das Stadium IV beträgt der Anteil 15,2 % (1.930 Patienten). Insgesamt ergeben sich somit 4.015 Patienten mit fortgeschrittenem RCC.
4. Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC 0–2) ergeben sich, unter Berücksichtigung eines Anteils von 76,5 %, 3071 Patienten. Für Patienten mit

ungünstigem Risikoprofil (IMDC  $\geq 3$ ) werden mit einem Anteil von 23,4 % 943 Patienten berechnet.

5. Unter Anwendung eines GKV-Versicherten-Anteils von 88,0 % umfasst die Anzahl der Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) in der GKV-Zielpopulation ca. 2700 Patienten. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) beläuft sich die Anzahl in der GKV-Zielpopulation auf ca. 830 Patienten.

Unsicherheiten ergeben sich insbesondere im Zusammenhang mit der Aufteilung nach Risikoprofil aufgrund einer relativ hohen Rate an fehlenden Werten in der Publikation von Goebell et al.

Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen umfasst. Bei dieser Patientengruppe ist unklar, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen.

### **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: 5. Mai 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib darf nur durch auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

In der Studie KEYNOTE 426 wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

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.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)				
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>				
Bevacizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Interferon alfa-2a	3 x innerhalb von 7 Tagen	156,4	1	156,4
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab				
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3

(Fortsetzung)

<i>Monotherapien</i>				
Pazopanib	1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	1 x täglich für 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause	8,7 Zyklen	28	243,6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )				
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab				
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3
<i>Monotherapien</i>				
Sunitinib	1 x täglich für 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause	8,7 Zyklen	28	243,6
Temsirolimus	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

#### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)					
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg	26,1	52,2 x 400 mg
Interferon alfa-2a	9 Mio. I.E.	9 Mio. I.E.	1 x 9 Mio. I.E.	156,4	156,4 x 9 Mio. I.E.
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	4	8 x 100 mg 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg 18,6 x 40 mg
<i>Monotherapien</i>					
Pazopanib	800 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 x 400 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	243,6	243,6 x 50 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3)					
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	4	8 x 100 mg 4 x 40 mg

(Fortsetzung)

Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg 18,6 x 40 mg
<i>Monotherapien</i>					
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	243,6	243,6 x 50 mg
Temsirolimus	25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52,1	52,1 x 30 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
Axitinib	56 FTA	3.597,14 €	1,77 €	0,00 €	3.595,37 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bevacizumab	1 IFK	1.689,86 €	1,77 €	93,23 €	1.594,86 €
Interferon alfa-2a	30 FER	3.153,39 €	1,77 €	176,81 €	2.974,81 €
Ipilimumab	1 DFL, 50 mg	3.849,07 €	1,77 €	216,54 €	3.630,76 €
Nivolumab	1 DFL, 40 mg	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Nivolumab	1 DFL, 100 mg	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Pazopanib	60 FTA	4.740,73 €	1,77 €	267,47 €	4.471,49 €
Sunitinib	30 HKP	7.214,07 €	1,77 €	408,72 €	6.803,58 €
Temsirolimus	1 IFK	1.182,86 €	1,77 €	64,88 €	1.116,21 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen, FER = Fertigspritzen, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020



### 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:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

### **3. Bürokratiekosten**

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 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2019 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 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

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 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken