



IQWiG-Berichte – Nr. 887

Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-99
Version: 1.0
Stand: 27.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2019

Interne Auftragsnummer

A19-99

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jennifer Freymann
- Gertrud Egger
- Reza Fathollah-Nejad
- Charlotte Guddat
- Charlotte Hecker
- Tatjana Hermanns
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pembrolizumab, Axitinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT02853331

Keywords: Pembrolizumab, Axitinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT02853331

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	36
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	38
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	38
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	38
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	39
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	43
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	43
2.4.2.3 Ergebnisse	43
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	47
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	52
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	53
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	54
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	54
2.7.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C).....	55
2.7.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C).....	56
2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung.....	56
2.7.3.2	Studienpool	57
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)	57
2.7.4.1	Studiendesign und Population	57
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	59
2.7.4.3	Ergebnisse	60
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	60
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	61
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	66
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	66
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C).....	67
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)	67
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C).....	67
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C).....	67
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	67
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C).....	69
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	69
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	69
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	69
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	69

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	70
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	70
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	70
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	70
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	74
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	74
3.2.1	Behandlungsdauer	74
3.2.2	Verbrauch	75
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	75
3.2.5	Jahrestherapiekosten	76
3.2.6	Versorgungsanteile	76
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	77
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	78
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	78
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	79
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
5	Literatur	83
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven		87
A.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil	87
A.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	93
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		98
B.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil	99
B.2	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	109
Anhang C – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien		117
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib.....	3
Tabelle 3: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	23
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	26
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	34
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil).....	37
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	40

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	42
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	44
Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	50
Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	52
Tabelle 23: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 24: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	78
Tabelle 25: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	79
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	80
Tabelle 27: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	100
Tabelle 28: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	105
Tabelle 29: Häufige schwere UEs ^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	106
Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)	108
Tabelle 31: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).	110
Tabelle 32: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).	112
Tabelle 33: Häufige schwere UEs ^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	113
Tabelle 34 Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	115

Tabelle 35: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie (≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Studie KEYNOTE 426, Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) 117

Tabelle 36: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie (≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Studie KEYNOTE 426, Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) 118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Behandlungsschemata und Erhebungszeitpunkte für PROs in den ersten 24 Wochen der Studie KEYNOTE 426.....	62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	87
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	88
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	89
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1) ..	90
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	90
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	91
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	91
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	92
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1).....	92
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	93
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	93
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	94
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	94
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	95

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)	95
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)	96
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	96
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)	97
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2).....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization für Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemeinsam als eine Patientenpopulation. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Verzerrungspotenzial für Fragestellung 1 und 2

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie KEYNOTE 426.

Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 %) befinden.

Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) oder Sunitinib (N = 429) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib entspricht den Vorgaben der Fachinformationen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Score eingeschlossen. Der pU legt getrennte Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien, entsprechend Fragestellung 1) sowie zu Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien, entsprechend Fragestellung 2) vor.

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der anderen Endpunkte als hoch eingestuft. Grund hierfür ist zum einen das offene Studiendesign, zum anderen die unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30] und des Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS]), des Gesundheitszustands (gemessen über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D]) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen

des EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten entfällt.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem FKSI-DRS, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen

Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren / geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Aufgrund des jeweils großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wird aufgrund des großen Effekts trotz des

hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem FKSI-DRS, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin zeigen sich positive Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und dem Ausmaß gering bzw. erheblich.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich bei den Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte mit unterschiedlichem Ausmaß sowie 2 Hinweise mit jeweils erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Insgesamt stellen die negativen Effekte von Pembrolizumab + Sunitinib die positiven Effekte nicht infrage, führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und unterschiedlichem Ausmaß. Maßgeblich für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser wird unterstützt durch die positiven Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studie KEYNOTE 426 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder Karnofsky- Performance-Status < 70 % untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf diese Patientinnen und Patienten übertragen werden können.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemeinsam als eine Patientenpopulation (siehe Abschnitt 2.7.2). Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + Axitinib (Stand zum 07.10.2019)

- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + Axitinib (letzte Suche am 01.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + Axitinib (letzte Suche am 02.10.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 06.12.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 426	ja	ja	nein
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie KEYNOTE 426. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

In die Studie KEYNOTE 426 wurden neben Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil auch solche mit einem ungünstigen Risikoprofil eingeschlossen.

Der pU leitet den Zusatznutzen unabhängig vom Risikoprofil auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ab. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die jeweiligen relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 (Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) und 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) macht der pU nicht.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Teilpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database Consortium[IMDC]-Score 0–2, entsprechend dem Vorhandensein von 0–2 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score) für die Fragestellung 1 und die Ergebnisse der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3 , entsprechend dem Vorhandensein von mindestens 3 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score) für die Fragestellung 2 herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib erfolgt separat für die beiden Patientenpopulationen. Dies ist möglich, da der pU in Modul 4 C ergänzend auch separate Auswertungen für die Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 vorlegt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 426	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem ^b Nierenzellkarzinom (AJCC-Stadium IV)	Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) Sunitinib (N = 429) davon relevante Teilpopulationen: Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil Pembrolizumab + Axitinib (n = 376) Sunitinib (n = 377) Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pembrolizumab + Axitinib (n = 56) Sunitinib (n = 52)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten; Pembrolizumab durfte für maximal 35 Zyklen verabreicht werden ^c Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	124 Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA 10/2016–laufend <u>Datenschnitte:</u> ▪ 24.08.2018 (präspezifiziert, 1. Interimsanalyse) ▪ 02.01.2019 (post hoc) ^e	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Neben Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden auch solche mit einer Klarzellkomponente eingeschlossen (Fragestellung 1: jeweils 7 % im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und Sunitinib-Arm; Fragestellung 2: 4 % im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 2 % im Sunitinib-Arm).</p> <p>c. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patientinnen und Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wiederaufnehmen („second course phase“).</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. auf Anforderung der EMA</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; EMA: European Medicines Agency; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 426	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + Axitinib 5 mg oral 2x täglich Dosisanpassungen: Pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt ▪ Therapieunterbrechung (maximal 3 Wochen) aufgrund von UEs erlaubt Axitinib: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn keine UEs auftreten, Dosiserhöhung nach 6 Wochen auf 7 mg und nach weiteren 6 Wochen auf 10 mg erlaubt ▪ bei Auftreten von UEs Dosisreduktion auf 3 mg und 2 mg oder Therapieunterbrechung 	Sunitinib 50 mg oral täglich, kontinuierliche Zyklen: 4 Wochen Einnahme, 2 Wochen Einnahmepause Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten von UEs Therapieunterbrechung und / oder Dosisreduktion in 12,5-mg-Schritten bis zu 25 mg ▪ Dosiserhöhung in 12,5-mg-Schritten bis maximal 75 mg erlaubt
Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie > 12 Monate vor Studienbeginn 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ große Operationen ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ Therapie mit Antikörpern gegen anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder andere immunregulierende Rezeptoren / Mechanismen ▪ systemische Krebstherapie (z. B. VEGF- / VEGFR-Inhibitoren, Chemotherapie) ▪ immunsuppressive Medikamente ≤ 7 Tage vor Studienbeginn 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapie ▪ Lebendimpfstoffe < 30 Tage vor Studienbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab ▪ Antiarrhythmika (nur im Sunitinib-Arm) ▪ systemische Kortikosteroide (> 7 Tage) ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer Chemotherapie oder bei Kontrastmittelunverträglichkeit (nur im Pembrolizumab + Axitinib-Arm) 		
i. v.: intravenös; PD: Programmed Cell Death; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGFR-Rezeptor		

Studiendesign

Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) eingeschlossen. Die

Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status $\geq 70\%$) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem Karnofsky-Performance-Status $< 70\%$ oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der IMDC-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Der IMDC-Score beinhaltet 6 Risikofaktoren. Anhand der Anzahl der bei den Patientinnen und Patienten vorliegenden Risikofaktoren erfolgt eine Zuordnung zu den Risikoprofilen gemäß IMDC-Score:

- günstiges Risikoprofil (0 Risikofaktoren)
- intermediäres Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren)
- ungünstiges Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren).

Der pU leitet in Modul 4 C den Zusatznutzen unabhängig vom Risikoprofil auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ab. Für die Nutzenbewertung werden entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen die Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem (Fragestellung 1) bzw. ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) als separate Teilpopulationen betrachtet.

Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) oder Sunitinib (N = 429) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score [3] (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn.

Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulationen vor. Für die Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) sind dies 376 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 377 im Sunitinib-Arm. Die Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 52 im Sunitinib-Arm. Die vom pU vorgelegten Auswertungen dieser Teilpopulation werden für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.4)

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [4-6].

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Patientinnen und Patienten wurden bis zu der Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm war durch die maximale Anzahl der erlaubten Zyklen (35 Zyklen) von Pembrolizumab beschränkt. Es ist unklar, ob diese Anzahl von Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (02.09.2019) erreicht wurde. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (24.08.2018) hatten die Patientinnen und Patienten im Mittel 14 Zyklen Pembrolizumab erhalten. Das Minimum betrug 1, das Maximum 31 Zyklen; aufgrund des kurzen Zeitraums zwischen den Datenschnitten ist nicht davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bereits 35 Zyklen erreicht hatte.

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Es erhielten 22 % der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm eine systemische Folgetherapie, im Sunitinib-Arm waren es 37 % (siehe Tabelle 35 in Anhang C). In der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) erhielten 34 % der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm eine systemische Folgetherapie, im Sunitinib-Arm waren es 44 % (siehe Tabelle 36 in Anhang C). Entsprechend der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [7] wurde für den Vergleichsarm neben Nivolumab u. a. auch Cabozantinib als Folgetherapie eingesetzt; für den Interventionsarm finden sich in der Leitlinie keine Empfehlungen in Bezug auf die Folgetherapie.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Datenschnitte

Die Studie KEYNOTE 426 ist noch laufend. Bisher liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (24.08.2018): präspezifizierte 1. Interimsanalyse mit dem Erreichen von 305 Ereignissen im Endpunkt PFS und nach mindestens 7 Monaten Nachbeobachtung aller Patienten nach Randomisierung
- 2. Datenschnitt (02.01.2019): nach Aufforderung der European Medicines Agency (EMA) post hoc durchgeführter Datenschnitt

Der pU legt in Modul 4 C Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte zu beiden Datenschnitten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt herangezogen.

Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 426	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Abbruch der Studienmedikation alle 12 Wochen bis zum Tod, Entzug der Einwilligung oder dem Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen UEs und schwere UEs SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
Charakteristika	N = 376	N = 377
Kategorie		
KEYNOTE 426		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	61 (10)
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	25 / 75
Abstammung, n (%)		
weiß	298 (79,3)	297 (78,8)
nicht weiß	71 (18,9)	75 (19,9)
fehlend	7 (1,9)	5 (1,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	93 (24,7)	90 (23,9)
Westeuropa	87 (23,1)	89 (23,6)
Rest der Welt	196 (52,1)	198 (52,5)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)		
90 / 100	313 (83,2)	313 (83)
70 / 80	62 (16,5)	64 (17)
fehlend	1 (0,3)	0 (0)
IMDC-Risikoprofil		
günstig	138 (36,7)	131 (34,7)
intermediär	238 (63,3)	246 (65,3)
PD-L1-Status ^a , n (%)		
CPS < 1	148 (39,4)	143 (37,9)
CPS ≥ 1	209 (55,6)	221 (58,6)
nicht berichtet	19 (5,1) ^b	13 (3,4) ^b
Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn von Metastasen betroffen waren, n (%)		
1	109 (29,0)	88 (23,3)
≥ 2	264 (70,2)	287 (76,1)
fehlend	3 (0,8)	2 (0,5)
sarkomatoides Nierenzellkarzinom, n (%)		
ja	41 (10,9)	48 (12,7)
nein	209 (55,6)	218 (57,8)
nicht berichtet	126 (33,5) ^b	111 (29,4) ^b
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
rezidivierend	230 (61,2)	217 (57,6)
neu diagnostiziert	146 (38,8)	160 (42,4)
vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	327 (87,0)	327 (86,7)
nein	49 (13,0)	50 (13,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + Axitinib N = 376	Sunitinib N = 377
Therapieabbruch, n (%)	178 (47,6) ^c	232 (62,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Analysemethode unklar b. eigene Berechnung c. Angaben beziehen sich auf einen Abbruch von Pembrolizumab + Axitinib CPS: Combined positiv Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil sind zwischen den Studienarmen ausgewogen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war männlich, dies ist auf die höhere Erkrankungsrate bei Männern zurückzuführen [8]. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 61 Jahre alt und hauptsächlich weißer Abstammung. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status von ≥ 90) auf. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten befanden sich zu Studienbeginn in einem rezidivierenden Krankheitsstatus. Im Sunitinib-Arm ist die Anzahl der Therapieabbrüche mit 62 % höher als im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 48 %. Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren Krankheitsprogression und UEs. In der Gesamtpopulation brachen 51 % der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib- Arm und 58 % der Patientinnen und Patienten aus dem Sunitinib-Arm aufgrund von Krankheitsprogression ab; aufgrund von UEs waren es 30 % bzw. 24 %. Angaben für die Teilpopulationen wie auch zum Studienabbruch liegen nicht vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Studie	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
Dauer Studienphase	N = 374	N = 373
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 426		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	14,3 [8,1; 18,6]	11,3 [4,9; 16,1]
Mittelwert (SD)	13,5 (6,6)	10,9 (6,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a , Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs)		
Median [Q1; Q3]	14,4 [9,1; 18,9]	11,9 [5,9; 16,6]
Mittelwert (SD)	13,9 (6,3)	11,6 (6,7)
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Q1; Q3]	14,9 [10,5; 19,1]	12,8 [7,10; 17,5]
Mittelwert (SD)	14,7 (5,7)	12,7 (6,2)
a. Für die gesamte Studienpopulation betrug die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 17,2 Monate und im Kontrollarm 15,5 Monate.		
ASaT: All Subjects as treated; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (ASaT); Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die mediane Behandlungsdauer war im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 14 Monaten im Vergleich zum Sunitinib-Arm mit 11 Monaten länger. Angaben für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weder für die Gesamt- noch für die Teilpopulationen vor. Diese Endpunkte sollten bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauern zu diesen Endpunkten in dem Pembrolizumab + Axitinib-Arm länger waren als im Sunitinib-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer für UEs war im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 2,5 Monate länger als im Sunitinib-Arm, für die SUEs waren es 2,1 Monate.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 426	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (Symptomskala des European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30])
 - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 426 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
KEYNOTE 426	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA) für Fragestellung 1: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“; sowie für Fragestellung 2: „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen; zur näheren Begründung siehe die Abschnitte 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
KEYNOTE 426	N	N	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	H ^d	H ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^{d, f}

a. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"

b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA) für Fragestellung 1: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, sowie für Fragestellung 2: „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“

c. keine verwertbaren Daten vorhanden aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen; zur näheren Begründung siehe die Abschnitte 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch

f. Trotz hohen Verzerrungspotenzials wird bei Fragestellung 1 für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 und des FKSI-DRS), des Gesundheitszustands (gemessen über die VAS des EQ-5D) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2), daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Das Ergebnis zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Bei den übrigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkung ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils hoch (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A, die häufigen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
KEYNOTE 426					
Mortalität					
Gesamtüberleben	376	n. e. 58 (15,4)	377	n. e. 90 (23,9)	0,57 [0,41; 0,80]; 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)	keine verwertbaren Daten ^c				
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	374	0,2 [0,2 ; 0,3] 370 (98,9)	373	0,3 [0,3; 0,4] 373 (100,0)	–
SUEs ^d	374	19,2 [15,1; n. b.] 167 (44,7)	373	24,2 [24,2; n. b.] 123 (33,0)	1,36 [1,08; 1,72]; 0,009
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	374	3,1 [2,8; 3,9] 298 (79,7)	373	2,4 [2,0; 3,4] 271 (72,7)	1,02 [0,87; 1,20]; 0,801
Abbruch wegen UEs ^d	374	n. e. ^e 127 (34,0)	373	n. e. 53 (14,2)	2,40 [1,74; 3,31]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^f	374	8,3 [5,7; 12,0] 208 (55,6)	373	16,5 [12,5; 20,9] 151 (40,5)	–
immunvermittelte SUEs	374	n. e. 42 (11,2)	373	n. e. 5 (1,3)	7,80 [3,08; 19,71]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	374	n. e. 47 (12,6)	373	n. e. 6 (1,6)	7,10 [3,03; 16,61]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	374	5,8 [4,0; 8,3] 233 (62,3)	373	20,8 [15,0; n. b.] 155 (41,6)	1,70 [1,38; 2,08]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	374	n. e. 12 (3,2)	373	n. e. 1 (0,3)	11,02 [1,43; 84,78]; 0,021
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	374	n. e. 5 (1,3)	373	n. e. 72 (19,3)	0,06 [0,02; 0,14]; < 0,001
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	374	n. e. 24 (6,4)	373	n. e. 10 (2,7)	2,24 [1,07; 4,69]; 0,032
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	374	n. e. 32 (8,6)	373	n. e. 45 (12,1)	0,61 [0,39; 0,96]; 0,032
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	374	n. e. 32 (8,6)	373	n. e. 14 (3,8)	2,20 [1,17; 4,12]; 0,014
<p>a. Angaben für die Nebenwirkungen: eigene Berechnung (Wochen in Monate)</p> <p>b. HR; KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; beim Endpunkt Gesamtüberleben stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt); bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen unstratifiziert</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen; zur näheren Begründung siehe die Abschnitte 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>e. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob es sich um den Abbruch von Pembrolizumab und / oder Axitinib handelt.</p> <p>f. In der Gesamtpopulation der Studie gehen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in den Endpunkt vorwiegend die PTs Hyperthyreoidismus und Hypothyreose ein. Für Hyperthyreoidismus gehen für 30 (ca. 55 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 13 (ca. 81 %) im Vergleichsarm die Ereignisse basierend auf dem CTCAE-Grad 1 ein, respektive für 49 (32 %) vs. 55 (41 %) für Hypothyreose. Der CTCAE-Grad 1 ist für diese PTs nicht patientenrelevant, da er jeweils definiert ist als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [9,10]. Angaben für den 2. Datenschnitt liegen nicht vor.</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch gegebenenfalls von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung). Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der gesamten Studienpopulation ab. Daher entfällt im Folgenden die Kommentierung zu Übereinstimmungen bzw. Abweichungen im Vergleich zur Einschätzung des Zusatznutzens seitens des pU.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem FKSI-DRS, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wird aufgrund des großen Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende in der Studie KEYNOTE 426 präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)

Des Weiteren wurde in der Studie KEYNOTE 426 das Subgruppenmerkmal Krankheits-schwere gemäß IMDC-Score untersucht. Da die Nutzenbewertung bereits getrennt für die

Patientenpopulationen mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) nach IMDC-Score erfolgt, wird dieses Merkmal nicht zusätzlich betrachtet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen im Dossier ausschließlich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen für den relevanten 2. Datenschnitt vor.

Tabelle 15 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich mit Sunitinib dar.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
KEYNOTE 426						
Nebenwirkungen						
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^c						
Geschlecht						
männlich	263	3,2 [2,8; 4,4] 208 (79,1)	281	3,7 [2,5; 5,2] 194 (69,0)	1,15 [0,95; 1,40]	0,159
weiblich	111	2,8 [1,4; 4,2] 90 (81,1)	92	1,0 [0,9; 1,6] 77 (83,7)	0,64 [0,47; 0,87]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,002 ^d
Region						
Nordamerika	91	2,1 [1,4; 3,0] 80 (87,9)	89	3,1 [2,1; 5,2] 60 (67,4)	1,50 [1,07; 2,10]	0,017
Westeuropa	87	2,8 [2,1; 2,9] 77 (88,5)	87	1,6 [1,0; 3,2] 76 (87,4)	0,93 [0,68; 1,28]	0,661
Rest der Welt	196	4,7 [3,5; 6,8] 141 (71,9)	197	2,4 [2,0; 4,1] 135 (68,5)	0,91 [0,72; 1,16]	0,457
Gesamt					Interaktion:	0,045 ^d
a. eigene Berechnung (Wochen in Monate)						
b. HR; KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert						
c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"						
d. Q-Test						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es ergeben sich Effektmodifikationen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowohl durch das Geschlecht als auch durch die Region. Da keine Informationen zu einer möglichen Kreuzinteraktion der beiden Effektmodifikatoren vorliegen, ist das Ergebnis der Subgruppenanalysen nicht interpretierbar. Es wird das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (24.08.2018) sind die aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Diese Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulationen, Angaben für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen nicht vor. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,41; 0,80]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	19,2 vs. 24,2 Monate HR: 1,36 [1,08; 1,72]; HR ^c : 0,74 [0,58; 0,93]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	3,1 vs. 2,4 Monate HR: 1,02 [0,87; 1,20]; p = 0,801	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,40 [1,74; 3,31]; HR ^c : 0,42 [0,30; 0,57]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 7,80 [3,08; 19,71]; HR ^c : 0,13 [0,05; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 7,10 [3,03; 16,61]; HR ^c : 0,14 [0,06; 0,33]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	5,8 vs. 20,8 Monate HR: 1,70 [1,38; 2,08]; HR ^c : 0,59 [0,48; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 11,02 [1,43; 84,78]; HR ^c : 0,09 [0,01; 0,70]; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 0,06 [0,02; 0,14]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 2,24 [1,07; 4,69]; HR ^c : 0,45 [0,21; 0,93]; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,39; 0,96]; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 2,20 [1,17; 4,12]; HR ^c : 0,45 [0,24; 0,85]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): □ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich □ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ endokrine Erkrankungen (SUEs) ^a : Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ schwere UEs (CTCAE ≥ 3): □ Leber- und Gallenerkrankungen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering; □ Erkrankungen der Nieren und Harnwege Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).	
a. Die SOC endokrine Erkrankungen wird auch über die immunvermittelten Ereignisse abgebildet.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin zeigen sich positive Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und dem Ausmaß gering bzw. erheblich.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich bei den Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte mit unterschiedlichem Ausmaß sowie 2 Hinweise mit jeweils erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Insgesamt stellen die negativen Effekte von Pembrolizumab + Sunitinib die positiven Effekte nicht infrage, führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet unabhängig vom Risikoprofil ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) macht der pU nicht (siehe Abschnitt 2.7.2).

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + Axitinib (Stand zum 07.10.2019)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + Axitinib (letzte Suche am 01.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + Axitinib (letzte Suche am 02.10.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 06.12.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib besteht aus der RCT KEYNOTE 426 (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.1) und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Für die Fragestellung 2 werden aus dieser Studie die Ergebnisse der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren des IMDC-Scores) herangezogen. Diese relevante Teilpopulation umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 52 im Sunitinib-Arm.

Der pU leitet den Zusatznutzen unabhängig vom Risikoprofil auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ab. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die Teilpopulation der Fragestellung 2 der Nutzenbewertung macht der pU nicht.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1.2 beschreiben die Studie KEYNOTE 426. Das Studiendesign und die vorliegenden Datenschnitte sind ebenfalls in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer ist in Tabelle 8 für die einzelnen Endpunkte dargestellt.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + Axitinib N = 56	Sunitinib N = 52
KEYNOTE 426		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	59 (11)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	29 / 71
Abstammung, n (%)		
weiß	45 (80,4)	44 (84,6)
nicht weiß	9 (16,1)	8 (15,4)
fehlend	2 (3,6)	0 (0)
Region, n (%)		
Nordamerika	11 (19,6)	13 (25,0)
Westeuropa	19 (33,9)	15 (28,8)
Rest der Welt	26 (46,4)	24 (46,2)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)		
90 / 100	34 (60,7)	28 (53,8)
70 / 80	22 (39,3)	24 (46,2)
PD-L1-Status ^a , n (%)		
CPS < 1	19 (33,9)	15 (28,8)
CPS ≥ 1	33 (58,9)	33 (63,5)
nicht berichtet	4 (7,1) ^b	4 (7,7) ^b
Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn von Metastasen betroffen waren, n (%)		
1	5 (8,9)	8 (15,4)
≥ 2	51 (91,1)	44 (84,6)
sarkomatoides Nierenzellkarzinom, n (%)		
ja	10 (17,9)	6 (11,5)
nein	25 (44,6)	21 (40,4)
nicht berichtet	21 (37,5) ^b	25 (48,1) ^b
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
rezidivierend	8 (14,3)	14 (26,9)
neu diagnostiziert	48 (85,7)	38 (73,1)
vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	30 (53,6)	31 (59,6)
nein	26 (46,4)	21 (40,4)
Therapieabbruch, n (%)	38 (69,1) ^c	48 (92,3)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Analysemethode unklar		
b. eigene Berechnung		
c. Angaben beziehen sich auf einen Abbruch von Pembrolizumab + Axitinib		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
Charakteristika	N = 56	N = 52
Kategorie		
CPS: Combined positiv Score; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den Studienarmen hinreichend ausgewogen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war männlich, dies ist auf die höhere Erkrankungsrate bei Männern zurückzuführen [8]. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 59 Jahre alt und hauptsächlich weißer Abstammung. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status von ≥ 90) auf. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten wurde die Erkrankung zu Studienbeginn neu diagnostiziert. Im Sunitinib-Arm ist die Anzahl der Therapieabbrüche mit 92 % höher als im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 69 %. Informationen zu den Gründen für einen Therapieabbruch liegen nur für die Gesamtpopulation vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2); Angaben zum Studienabbruch liegen nicht vor.

Studienverlauf

Tabelle 19 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 426		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	8,0 [2,0; 17,9]	2,5 [1,7; 6,4]
Mittelwert (SD)	9,9 (8,3)	5,0 (5,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a , Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs)		
Median [Q1; Q3]	8,9 [3,0; 18,6]	3,5 [2,5; 7,4]
Mittelwert (SD)	10,4 (7,9)	5,9 (5,3)
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Q1; Q3]	9,4 [4,8; 18,6]	5,3 [3,8; 9,2]
Mittelwert (SD)	11,4 (7,4)	7,2 (5,3)
a. Für die gesamte Studienpopulation betrug die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 17,2 Monate und im Kontrollarm 15,5 Monate.		
ASaT: All Subjects as treated; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (ASaT); Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 8 Monate und war damit mehr als 3-mal so lang wie im Sunitinib-Arm. Angaben zu Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weder für die Gesamt- noch für die Teilpopulationen vor. Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauern zu diesen Endpunkten in dem Pembrolizumab + Axitinib-Arm deutlich länger waren als im Sunitinib-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer für UEs war im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 2,5-mal (5,4 Monate) länger als im Sunitinib-Arm, für die SUEs war es 1,8-mal so lang (4,1 Monate).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 in Abschnitt 2.3.1.2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte sind in Abschnitt 2.3.2.1 dargestellt. Tabelle 12 in Abschnitt 2.3.2.1 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 426 Daten zur Verfügung stehen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für Fragestellung 2 entspricht der Bewertung für Fragestellung 1. In Abschnitt 2.3.2.2 sowie Tabelle 13 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte beschrieben.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 20 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A, die häufigen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 426					
Mortalität					
Gesamtüberleben	56	21,8 [14,7; 25,2] 26 (46,4)	52	10,1 [7,0; 17,6] 32 (61,5)	0,50 [0,29; 0,87]; 0,015
Morbidität					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)	keine verwertbaren Daten ^c				
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionskalen)	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)^d</i>	55	0,2 [0,1; 0,5] 52 (94,5)	52	0,3 [0,2; 0,3] 52 (100,0)	–
SUEs ^d	55	9,3 [3,0; n. b.] 29 (52,7)	52	9,8 [1,9; n. b.] 25 (48,1)	0,88 [0,51; 1,51]; 0,644
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	55	2,7 [1,6; 4,4] 42 (76,4)	52	1,0 [0,6; 2,2] 44 (84,6)	0,60 [0,39; 0,93]; 0,022
Abbruch wegen UEs ^d	55	n. e. [10,7; n. b.] ^e 15 (27,3)	52	n. e. 10 (19,2)	1,15 [0,51; 2,59]; 0,728
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)^f</i>	55	8,3 [5,5; 12,5] 24 (43,6)	52	n. e. [4,5; n. b.] 15 (28,8)	–
immunvermittelte SUEs	55	n. e. 6 (10,9)	52	n. e. 1 (1,9)	4,08 [0,48; 34,58]; 0,198
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	55	n. e. [19,5; n. b.] 6 (10,9)	52	n. e. 2 (3,8)	1,88 [0,37; 9,56]; 0,448
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	55	16,9 [8,9; n. b.] 21 (38,2)	52	3,6 [0,9; n. b.] 27 (51,9)	0,39 [0,21; 0,72]; 0,003

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	55	n. e. 2 (3,6)	52	n. e. [19,7; n. b.] 11 (21,2)	0,12 [0,03; 0,56]; 0,007
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	55	n. e. 3 (5,5)	52	n. e. 12 (23,1)	0,17 [0,05; 0,62]; 0,007
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	55	n. e. 7 (12,7)	52	n. e. [6,0; n. b.] 16 (30,8)	0,28 [0,11; 0,70]; 0,006

a. Angaben für die Nebenwirkungen: eigene Berechnung (Wochen in Monate)
b. HR; KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; beim Endpunkt Gesamtüberleben stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt); bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen unstratifiziert
c. keine verwertbaren Daten vorhanden aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen; zur näheren Begründung siehe die Abschnitte 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
d. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"
e. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob es sich um den Abbruch von Pembrolizumab und / oder Axitinib handelt.
f. In der Gesamtpopulation der Studie gehen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in den Endpunkt vorwiegend die PTs Hyperthyreoidismus und Hypothyreose ein. Für Hyperthyreoidismus gehen für 30 (ca. 55 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 13 (ca. 81 %) im Vergleichsarm die Ereignisse basierend auf dem CTCAE-Grad 1 ein, respektive für 49 (32 %) vs. 55 (41 %) für Hypothyreose. Der CTCAE-Grad 1 ist für diese PTs nicht patientenrelevant, da er jeweils definiert ist als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [9,10]. Angaben für den 2. Datenschnitt liegen nicht vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions;
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;
PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Daten können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der gesamten Studienpopulation ab. Daher entfällt im Folgenden die Kommentierung zu Übereinstimmungen bzw. Abweichungen im Vergleich zur Einschätzung des Zusatznutzens seitens des pU.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem FKSI-DRS, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab + Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende in der Studie KEYNOTE 426 präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)

Des Weiteren wurde in der Studie KEYNOTE 426 das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß IMDC-Score untersucht. Da die vorliegende Bewertung bereits getrennt für die Patientenpopulationen mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) nach IMDC-Score erfolgt, wird dieses Merkmal nicht zusätzlich betrachtet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen im Dossier ausschließlich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen für den relevanten 2. Datenschnitt vor.

Es ergeben sich keine Effektmodifikationen für die eingeschlossenen Endpunkte.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 21).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (24.08.2018) sind aufgetretene Ereignisse des spezifischen UE Erkrankungen des Nervensystems zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Diese Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulationen, Angaben für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen nicht vor. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 21,8 vs. 10,1 Monate 0,50 [0,29; 0,87]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	9,3 vs. 9,8 Monate HR: 0,88 [0,51; 1,51]; p = 0,644	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	2,7 vs. 1,0 Monate HR: 0,60 [0,39; 0,93]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,51; 2,59]; p = 0,728	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 4,08 [0,48; 34,58]; p = 0,198	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 1,88 [0,37; 9,56]; p = 0,448	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	16,9 vs. 3,6 Monate HR: 0,39 [0,21; 0,72]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,03; 0,56]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,05; 0,62]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,11; 0,70]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 22 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering, darin enthalten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Nervensystems (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	-
Für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und unterschiedlichem Ausmaß. Maßgeblich für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser wird unterstützt durch die positiven Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet unabhängig vom Risikoprofil ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die relevante

Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) macht der pU nicht (siehe Abschnitt 2.7.2).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 23 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 23: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studie KEYNOTE 426 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder Karnofsky- Performance-Status < 70 % untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf diese Patientinnen und Patienten übertragen werden können.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Merck Sharp & Dohme. Study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy in participants with renal cell carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.12.2019 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331>.

Merck Sharp & Dohme. Eine randomisierte, offene Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sunitinib als Erstlinienbehandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00011432>.

Merck Sharp & Dohme. Study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy in participants with renal cell carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.12.2019 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02853331>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized, open-label study to evaluate efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy as a first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized, open-label study to evaluate efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy as a first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426): study P426V01MK3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019; 380(12): 1116-1127.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU zitiert die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt.

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1):

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

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2):

- Temsirolimus oder
- Sunitinib

Der pU benennt für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) jeweils Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib in der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Der pU spezifiziert, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, die sich in einer palliativen Situation befinden und für die eine Intervention mit kurativer Zielsetzung ein Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist.

Der pU weist darauf hin, dass er abweichend vom G-BA, Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und solche mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens durch den pU auf der von beiden Fragestellungen umfassten Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet.

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass die Zulassung der beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426 basiert. In dieser Studie werde Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib verglichen. Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwäche die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz. Im Dossier seien die Subgruppenmerkmale nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Diese zeigten, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmodifikator sei. Somit seien die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 426 auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Die fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal der IMDC-Risikogruppe ist kein hinreichendes Argument gegen die inhaltliche Trennung der Teilpopulationen nach Risikoprofil gemäß IMDC-Prognosescore. Die unterschiedlichen klinischen Therapiesituationen der beiden Teilpopulationen werden beispielsweise an den unterschiedlichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (neben Sunitinib) des G-BA deutlich (siehe Abschnitt 2.2). Auch die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms macht differenzierte Therapieempfehlungen abhängig vom Risikoprofil [7].

Aufgrund der deutlichen Effekte wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auch bei separater Betrachtung der Patientenpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils ein Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit eines Hinweises ausgesprochen (siehe Tabelle 23). Die Einschätzung zur Aussagesicherheit (auf Basis der separaten Betrachtung der Patientenpopulationen) entspricht somit der Einschätzung des pU (auf Basis der gemeinsamen Betrachtung der Patientenpopulationen).

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib getrennt für die beiden Patientenpopulationen mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2). Dies ist möglich, da der pU in Modul 4 C neben den von ihm primär herangezogenen Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 426 ergänzend auch separate Auswertungen für die Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 vorlegt.

Einschlusskriterien

Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien sind weitgehend sachgerecht. Der pU nennt als Einschlusskriterium für die gesamte Patientenpopulation (günstiges oder intermediäres bzw. ungünstiges Risikoprofil) sämtliche vom G-BA genannten Alternativen als Vergleichstherapie ohne Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sowie Pazopanib ausschließlich auf die Patientenpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil und Temsirolimus ausschließlich auf die Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil einzuschränken. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, hat aber keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst für beide Fragestellungen die RCT KEYNOTE 426. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens Pembrolizumab + Axitinib geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitte 2.3.1.1 und 2.4.1.1).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU für beide Fragestellungen die direkt vergleichende Studie KEYNOTE 426 ein. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Erläuterungen zum Studiendesign der eingeschlossenen Studie finden sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Population

Patientenpopulation mit günstigem oder intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil

In die Studie KEYNOTE 426 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem (Fragestellung 1) als auch mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) eingeschlossen. In Modul 4 C schätzt der pU die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie unabhängig von ihrem Risikoprofil als primär relevant für die Nutzenbewertung ein (siehe Abschnitt 2.7.2). Allerdings legt der pU in Modul 4 C ergänzend die separaten Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 + 2 vor.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt für die Populationen der Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) basierend auf den vom pU in Modul 4 C hierzu ergänzend dargestellten separaten Analysen.

Zielpopulation in der Studie KEYNOTE 426 nicht vollständig erfasst

Die in der Studie KEYNOTE 426 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfassen nicht vollständig die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung. Dies wird im Folgenden erläutert.

Klarzelliges Nierenzellkarzinoms

In der Studie KEYNOTE 426 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Der pU nennt keine Gründe für diese Einschränkung. Sowohl Pembrolizumab + Axitinib als auch Sunitinib sind auch für Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom zugelassen [4-6]. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden in der Studie KEYNOTE 426 nicht untersucht und es liegen keine Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenkarzinom vor. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom getroffen werden.

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten an der Studie nur teilnehmen, wenn kein Nachweis einer Progression innerhalb von mindestens 4 Wochen vorlag und die Patientinnen und Patienten klinisch stabil waren. Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib für Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen können daher nicht getroffen werden.

Karnofsky-Performance-Status

Die Einteilung der Patientinnen und Patienten zu einem günstigen bzw. intermediären oder einem ungünstigen Risikoprofil erfolgte auf Basis des IMDC-Scores. Im IMDC-Score wird ein Karnofsky-Performance-Status $< 80\%$ als 1 von 6 Risikofaktoren definiert. In die Studie KEYNOTE 426 wurden Patientinnen und Patienten mit Karnofsky-Performance-Status $\geq 70\%$ eingeschlossen. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status $< 70\%$ übertragen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU schätzt die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ein. Er begründet diese Einschätzung mit den Charakteristika der Studienpopulation, dem Studiendesign und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab + Axitinib. Des Weiteren gibt der pU an, dass bei der Gesamtpopulation keine Effektmodifikation durch die Region vorliegt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 C, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 C, Anhang 4-E.

Methodik

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Bewertung

Da der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung heranzieht, ist davon auszugehen, dass sich seine Bewertung des Verzerrungspotenzials ebenfalls auf diese Population, nicht aber auf die relevanten Teilpopulationen der vorliegenden Fragestellungen bezieht. Das Verzerrungspotenzial wurde daher bezogen auf die Teilpopulationen nachträglich bewertet und wird nachfolgend der Einschätzung des pU für die Gesamtpopulation gegenübergestellt.

Der vom pU vorgenommenen Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird für beide Fragestellungen zugestimmt.

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Gesamtüberleben ist jeweils niedrig.

Die vom pU vorgelegten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird in Abschnitt 2.7.4.3.2 erläutert. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieser Endpunkte entfällt daher.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden aufgrund des offenen Studiendesigns jeweils als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Bei den übrigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkung ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils hoch.

Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei den UEs 30 Tage und bei den SUEs 90 Tage oder 30 Tage, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe, maßgeblich durch die Krankheitsprogression, gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Eine Krankheitsprogression trat im Kontrollarm früher auf, wodurch die mediane Beobachtungszeit im Kontrollarm für UEs 82 % (Fragestellung 1) bzw. 39 % (Fragestellung 2) der medianen Beobachtungszeit des Interventionsarms entspricht; für SUEs sind es 86 % (Fragestellung 1) bzw. 57 % (Fragestellung 2). Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass Beobachtungszeiten nicht aus potenziell informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt.

Allerdings wird bei Fragestellung 1 für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) aufgrund der jeweiligen Effektgröße nicht davon ausgegangen, dass die durch möglicherweise informative Gründe verkürzten Beobachtungszeiten die beobachteten Effekte infrage stellen. Daher ist bei diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C, Abschnitt 4.2.5 und zu Studienergebnissen in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression für den Endpunkt Gesamtüberleben stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt), für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen unstratifiziert durch. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie pro Fragestellung identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Er begründet dies damit, dass bis zum Datenschnitt vom 02.01.2019 keine Patientin oder kein Patient vom Kontrollarm bedarfsgesteuert auf eine Behandlung mit Pembrolizumab gewechselt sei. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils

anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt. Für andere Endpunkte gibt der pU keine Begründung.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie KEYNOTE 426 war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

- Progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrare (ORR), Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens: nicht eingeschlossen

Der pU stellt die Ergebnisse zu den Endpunkten PFS, ORR sowie Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens lediglich ergänzend dar und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Erhebungen der Endpunkte basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren unter Verwendung der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1) und nicht auf einer von den Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Morbidität

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur 1. Folgetherapie war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie oder dem Tod. Zusätzlich stellt der pU Analysen für die Zeit bis zur 1. Folgetherapie dar, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie.

Der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sich mögliche Vorteile von Pembrolizumab + Axitinib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zum Beginn einer Folgetherapie ergeben, auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE 426 direkt erhoben. Der Tod, der ebenfalls in diesen Endpunkt eingeht, wird bereits über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

- Symptomatik (erhoben mittels Symptomskalen des EORTC QLQ-C30): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 426 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0 [12] erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die Symptomatik von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala

zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit / Erbrechen und Verstopfung (für die Beschreibung der Funktionsskalen siehe Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden für die Symptomskalen jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Skalen werden separat ausgewertet [12].

Der pU ordnet die Symptomskalen der Morbidität zu. Ergänzend stellt der pU die Ergebnisse des Items finanzielle Schwierigkeiten dar, auch wenn er dieses nicht als patientenrelevant erachtet und somit in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Aufgrund der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte, können die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zwischen den Studienarmen unterschiedliche Erhebungszeitpunkte für patientenberichtete Endpunkte (PROs)

In der Studie KEYNOTE 426 unterschieden sich die Behandlungsschemata und die Erhebungszeitpunkte für die PROs zwischen den Studienarmen (siehe Abbildung 1).

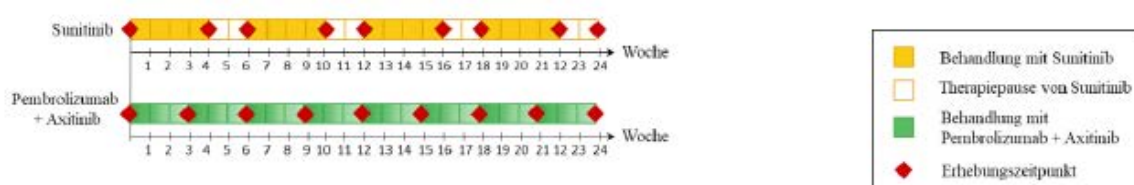


Abbildung 1: Behandlungsschemata und Erhebungszeitpunkte für PROs in den ersten 24 Wochen der Studie KEYNOTE 426

Im Pembrolizumab + Axitinib-Arm wurde Pembrolizumab 1-malig zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht (siehe Tabelle 7). Die PROs wurden in den ersten 24 Wochen der Studie jeweils an Tag 1 eines Zyklus erhoben, also alle 3 Wochen.

Im Vergleichsarm wurde Sunitinib kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause (siehe Tabelle 7). PROs wurden in den ersten 24 Studienwochen an Tag 1 eines Zyklus und zusätzlich nach 4 Wochen an Tag 29 des jeweiligen Zyklus erhoben.

Nach Woche 24 wurden PROs in beiden Studienarmen parallel alle 6 Wochen zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben (bzw. zu Beginn jedes 2. Zyklus im Pembrolizumab + Axitinib-Arm).

Durch die beschriebene zeitlich versetzte Erhebung der PROs in den ersten 24 Studienwochen wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet. Beispielsweise ist im Sunitinib-Arm unmittelbar nach der 4-wöchigen Behandlungsphase eine hohe Belastung der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung zu erwarten. Demgegenüber wurden die PROs im Pembrolizumab + Axitinib-Arm jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben. Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Vergleichsarm demnach neben den Erhebungen zu Zyklusbeginn auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell hoher Belastung durch die Behandlung berücksichtigt, hieraus ergibt sich möglicherweise ein Vorteil zugunsten der Intervention. Die Ergebnisse der PROs (gemessen über EORTC-QLQ-C30; FKSI-DRS und EQ-5D VAS) liefern aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe in den Studienarmen keine verwertbaren Daten und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen.

Für den 2. Datenschnitt stellt der pU für alle Ergebnisse der PROs Mixed-Model-for-repeated Measurements(MMRM)-Auswertungen über den Studienverlauf dar. Der pU schätzt die vorgelegten Ergebnisse aufgrund der Erhebungsweise als potenziell hoch verzerrt ein. Er verweist darauf, dass sich die Verzerrung in den deskriptiven Analysen dieser Endpunkte zeigt.

- Symptomatik (erhoben mittels des FKSI-DRS): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben. Dieser Fragebogen ist eine Subskala des FKSI-15, bei dem es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Symptome umfassen Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Die einzelnen Symptome werden jeweils auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Niedrigere Werte auf der Skala bedeuten demnach eine Verschlechterung der Symptome [13].

Die Erhebung des FKSI-DRS erfolgte analog zu der Erhebung des EORTC QLQ-C30. Aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe wird der Endpunkt daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe oben).

- Gesundheitszustand (erhoben mittels der VAS des EQ-5D VAS): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 426 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [14].

Die Erhebung der Symptomatik mittels der VAS des EQ-5D erfolgte analog zu der des EORTC QLQ-C30. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte wird der Endpunkt daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe oben).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben den generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus werden von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei dem globalen Gesundheitsstatus ein höherer Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion [12]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Skala zum globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des Instruments der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Das Vorgehen des pU ist adäquat.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 erfolgte analog zu der Erhebung der Symptomatik mittels Symptomskala des EORTC QLQ-C30. Aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe wird der Endpunkt daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe oben).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU stellt Ereigniszeitanalysen für die SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs dar. Nach Angaben des pU wurden die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, aus den Analysen ausgeschlossen. Der pU schließt zu diesem Zweck die bevorzugten Begriffe (PTs) „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ des Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) aus der Analyse aus. Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht. Für die vorliegende

Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne Erfassung der Progression herangezogen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die PTs Krebschmerzen, Tumorschmerzen und Nierenkrebs mit Metastasen nicht ausgeschlossen wurden, obwohl davon auszugehen ist, dass sie auf der Progression der Grunderkrankung beruhen. Dies bleibt jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da nur wenige Ereignisse auftraten (zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren es 10 Ereignisse in der Gesamtpopulation).

- spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifischen UEs ausgewählt.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)
- endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil):

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die relevanten Teilpopulationen liegen im Modul 4 C Ereigniszeitanalysen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) für alle UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor. Entsprechende Analysen auf Ebene der PTs nach MedDRA legt der pU jedoch nicht vor. Es liegen lediglich Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis auf Ebene der PTs vor, wenn die zugehörige SOC in der entsprechenden

Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen zeigt und bestimmte Schwellenwerte für die Häufigkeiten erreicht wurden. Angaben zu den entsprechenden Effektschätzungen für diese PTs fehlen. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da keine verwertbaren Auswertungen auf Ebene der PTs vorliegen, erfolgt die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der SOCs.

Aufgrund der Bedeutung für die vorliegenden Fragestellungen werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)
- immunvermittelte SUEs
- immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Immunvermittelte UEs wurden in der Studie KEYNOTE 426 anhand einer prädefinierten Liste von PTs ermittelt. Eine Auflistung dieser PTs liegt den Studienunterlagen bei. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. In der Studie wurde für die Auswertung immunvermittelter UEs die Version 14 der Liste verwendet.

Die für den Endpunkt immunvermittelte UEs aufgetretenen Ereignisse setzen sich vorwiegend aus den PTs Hyperthyreoidismus und Hypothyreose zusammen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass für diese beiden PTs eine nicht unerhebliche Anzahl von Ereignissen basierend auf CTCAE-Grad 1 in die Auswertung eingeht (siehe Tabelle 14 und Tabelle 20.) Der CTCAE-Grad 1 ist für beide PTs definiert als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [9,10]. Demnach sind diese in den Endpunkt eingehenden Ereignisse nicht patientenrelevant, der Endpunkt immunvermittelte UEs wird ergänzend dargestellt.

Der pU präsentiert in Modul 4 C Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die relevanten Teilpopulationen.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU zieht in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.2) eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die in der Studie KEYNOTE 426 a priori sowie post hoc definiert wurden. Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt)

Der Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status wird nicht als Merkmal eingeschlossen. Anders als in der Indikation Lungenkarzinom [15] erscheint die Bedeutung des PD-L1-Status als Prognosefaktor oder Merkmal zur Therapieentscheidung bislang unklar. Es zeigen sich Hinweise darauf, dass sich die PD-L1-Expression zwischen Primärtumor und Metastasen unterscheidet. Darüber hinaus werden unterschiedliche Cut-off-Werte und Analysemethoden beschrieben, die zur Bestimmung des PD-L1-Status eingesetzt werden [16]. Die aktuelle Leitlinie zum Nierenzellkarzinom gibt an, dass die Wahl der Therapie unabhängig vom PD-L1-Status erfolgen sollte [7].

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass es sich bei der von ihm herangezogenen Studie KEYNOTE 426 um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie handelt, die der Evidenzstufe Ib entspricht.

Der pU erläutert, dass er die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil und der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil gemeinsam betrachtet. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Die von ihm herangezogenen Endpunkte sieht der pU als patientenrelevant an. Er stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein und geht daher von einer hohen Studienqualität aus. Aufgrund des offenen Studiendesigns, dem Behandlungsschema von Sunitinib, den Erhebungszeitpunkten zu den patientenberichteten Endpunkten und der potenziell informativen Zensierung bei den unerwünschten Ereignissen ist aus Sicht des pU für alle Endpunkte, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Nach Einschätzung des pU lässt sich aufgrund der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte, sowie der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Ergebnissicherheit wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet den Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axtinib auf Basis der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 426 und damit unabhängig vom Risikoprofil der Patientinnen und Patienten ab. In der Gesamtschau sieht der pU für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom für Pembrolizumab + Axitinib in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Der pU begründet seine Einschätzung dabei insbesondere mit den Hinweisen auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur 1. Folgetherapie. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sieht der pU keinen Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zu den zu betrachtenden Patientenpopulationen sowie hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.7.2 und 2.7.4.3.2).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Axitinib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Pembrolizumab. Gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an weiteren Wirkstoffen mit guter Verträglichkeit und hoher Wirksamkeit, die die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom verlängern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert ermittelt der pU die Inzidenzen von Nierentumoren gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10-Code C64 „bösartige Neubildung der Niere – ausgenommen Nierenbecken“) für das Betrachtungsjahr 2019 sowie zusätzlich für das Vorjahr 2018 (siehe auch Schritt 2). Grundlage der Obergrenze der Inzidenz für das Jahr 2018 und der Inzidenz für das Jahr 2019 bilden die berichteten rohen Inzidenzraten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2005 bis 2014 [17] für Patienten ab dem 20. Lebensjahr. Für Männer geht der pU von einem leichten Anstieg aus und extrapoliert die Inzidenzen anhand einer linearen Regression. Für Frauen geht er von einer gleichbleibenden Inzidenzrate aus und ermittelt deshalb den Mittelwert der rohen Inzidenzraten aus den Jahren 2005 bis 2014. Die so ermittelten Inzidenzraten multipliziert der

pU mit den Zahlen der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2018 und 2019 [18]. Als Untergrenze für 2018 verwendet er die vom RKI prognostizierte Inzidenz für das selbe Jahr [8]. Für das Jahr 2018 gibt der pU somit eine Spanne von 15 100 bis 16 490 und für das Jahr 2019 die Anzahl von 16 640 Patientinnen und Patienten an.

Der pU grenzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten über 4 Rechenschritte auf die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein:

Schritt 1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der pU geht von einem Anteil von 96 % der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom an allen neu Erkrankten mit Nierentumoren in Deutschland aus und zieht dazu die Angaben des RKI aus den Jahren 2013 / 2014 [8] heran. Somit berechnet er für das Jahr 2018 eine Spanne von 14 496 bis 15 830 und für das Jahr 2019 15 975 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Laut pU sind zum einen diejenigen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die eine Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms im Stadium IV nach Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) im Betrachtungsjahr 2019 erhalten haben (Schritt 2a). Zum anderen jene, bei denen sich im Vorjahr 2018 nach einer Erstdiagnose in den Stadien I bis III ein Rezidiv entwickelt hat und die somit im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren (Schritt 2b).

Schritt 2a) Die Ermittlung des 1. Patientenkollektivs basiert der pU auf einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister (n = 4807 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) aus dem Jahr 2011 [19]. So ermittelt der pU zunächst die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose, wonach 13,5 % dem Stadium IV zugeordnet werden. 3,9 % der Patientinnen und Patienten konnten keinem Stadium zugeordnet werden [19]. Für diese Patientengruppe nimmt der pU an, dass sie sich proportional auf die beobachteten Anteile der Stadien I bis IV verteilen. Entsprechend schätzt der pU den Anteil der Stadien I bis III auf 85,9 % und den Anteil des Stadiums IV auf 14,1 % (in Summe = 100 %). Durch Hinzunahme eines weiteren Beitrags der ADT zur Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland, die unter anderem die Inzidenzen der Jahre 2000 bis 2014 entsprechend der TNM-Klassifikation darstellt, schlussfolgert der pU eine relative Stabilität der Raten primär lokal fortgeschrittener, primär lymphogen metastasierter und primär fernmetastasierter Tumoren über den Zeitverlauf und begründet somit eine Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Jahre 2018 und 2019 [20].

Schritt 2b) Die Grundlage für den Anteil der Patientinnen und Patienten in Stadium I bis III bei Erstdiagnose, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progredieren, ist das Ergebnis einer

Auswertung von Wolff et al. (2016) aus einer internationalen Datenbank, die für diese Patientinnen und Patienten einen Anteil von 15,2 % ausweist [21]. In dieser Auswertung wurden 8873 Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung über einen Zeitraum im Median von 53 Monaten nachbeobachtet. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilaterale adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [21].

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in 2019 multipliziert der pU zum einen die Anteile der Patientengruppe mit Erstdiagnose im Stadium IV im Betrachtungsjahr 2019 (14,1 %) mit der Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom 2019 (15 975). Zum anderen bestimmt er die Progression in das Stadium IV aus Stadium I bis III aus dem Vorjahr (85,9 % * 15,2 %) auf Basis der Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom 2018 (14 496 bis 15 830). In Summe erhält er somit eine Spanne von 4145 bis 4319 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Schritt 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem und intermediären bzw. ungünstigem Risikoprofil

Zur Aufteilung der Zielpopulation nach Risikoprofil verwendet der pU zum einen eine Publikation von Goebell et al. (2018) [22]. In dieser deutschen prospektiven Registerkohortenstudie wurden Daten aus 122 Studienzentren (n = 1 085) zwischen Dezember 2007 und Mai 2017 erhoben. Für n = 350 Patientinnen und Patienten wurde zusätzlich zum Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Score der IMDC-Score ermittelt. Demnach wiesen 13 % ein günstiges, 39 % ein intermediäres und 16 % ein ungünstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf. Für 33 % der Patientinnen und Patienten lagen keine Informationen über das Risikoprofil vor. Zum anderen verwendet der pU Zahlen aus einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (KEYNOTE 426, Rini et al. 2019 [23]) mit 861 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus mehreren Ländern (Brasilien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Großbritannien, USA) für eine Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Der pU errechnet aus den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil aus den beiden Studienarmen (Pembrolizumab-Axitinib und Sunitinib) einen Mittelwert von 12,55 %.

Auf Basis dieser beiden Quellen geht der pU von einer Spanne von 12,55 % bis 16 % der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sowie als jeweilige Kehrwerte von einer Spanne von 84 % bis 87,45 % mit günstigem und intermediärem Risikoprofil aus. Berechnet auf die in Schritt 2 ermittelte Spanne ermittelt der pU somit eine Anzahl von 3482 bis 3777 Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) sowie 520 bis 691 Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,67 % [24,25] ermittelt der pU eine Anzahl von 3053 bis 3311 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2; Fragestellung 1) und 456 bis 606 mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3 ; Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1)

Im Vergleich mit der Prognose der Inzidenz für das Jahr 2020 vom RKI von 15 400 [26] liegen die vom pU für 2018 (Obergrenze: 16 490) und 2019 (16 640) berechneten Inzidenzen höher.

Zu Schritt 2)

Der pU weist darauf hin, dass die Operationalisierung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms über das UICC-Stadium IV mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist. Er führt aus, dass einerseits Patientinnen und Patienten bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. Andererseits umfasst das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen.

Zu Schritt 3)

Der pU verwendet für die Berechnung der Anteile der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofilen gemäß IMDC-Klassifikation 2 Quellen.

Bei der deutschen prospektiven Registerkohortenstudie von Goebell et al. lagen für 33 % der 350 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Informationen über das Risikoprofil gemäß IMDC-Score vor. Es ist unklar, welchen Risikoprofilen dieser relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Angaben zuzuordnen sind, sodass die ausgewiesenen Anteile mit Unsicherheit behaftet sind. Der pU zieht zusätzlich eine 2. Quelle heran. Bei der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (Rini et al. 2019) ist es fraglich, ob die verwendeten Zahlen zum Risikoprofil aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Länder auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Somit sind die ausgewiesenen Spannen, errechnet aus den Werten der beiden herangezogenen Quellen, mit Unsicherheit behaftet. Im Abgleich mit bisher verwendeten Quellen im Anwendungsgebiet [27-29] liegen die hier verwendeten Anteile für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) niedriger bzw. für Patientinnen und Patienten mit günstigem und inter-

mediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) höher. Die Bildung von Spannen unter Berücksichtigung der Anteile der bisher verwendeten Quellen würde die Unsicherheiten besser abbilden.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leicht überschätzt. Dies ist auf die vom pU für 2018 (Obergrenze) und 2019 extrapolierten höheren Inzidenzen aus Schritt 1 im Vergleich mit der aktuellen Inzidenzprognose des RKI für das Jahr 2020 [26] zurückzuführen. Des Weiteren sind die Anteile der Patientinnen und Patienten für die beiden Fragestellungen in Bezug auf die Risikoprofile aufgrund von eingeschränkter Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext sowie der hohen Zahl an nicht zuordenbaren Patientinnen und Patienten in den zugrunde liegenden Studien mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet für die kommenden Jahre bei Frauen eine gleichbleibende und bei Männern einen geringen Anstieg der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom. Seine Prognosen bis zum Jahr 2024 errechnet der pU ähnlich dem Vorgehen bei der Ermittlung des Ausgangswerts unter Berücksichtigung der Angaben des RKI zu den Neuerkrankungs- bzw. 5-Jahres-Prävalenzraten der Jahre 2005 bis 2014 und den Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes [17,18].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 24 in Verbindung mit Tabelle 25.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

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

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) (Fragestellung 1): Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
- Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2): Temsirolimus oder Sunitinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4-6,30-33]. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer

rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4-6,30-33].

Für Axitinib legt der pU seinen Berechnungen die laut Fachinformation [5] empfohlene Dosis von 2-mal täglich 5 mg zugrunde. Gemäß Fachinformation kann bei Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine Dosissteigerung von Axitinib über die Initialdosis hinaus in Intervallen von 6 Wochen oder länger in Betracht gezogen werden [4].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] zugrunde. Unter Berücksichtigung des Verwurfs gibt der pU den Verbrauch von Bevacizumab korrekt mit 800 mg pro Behandlungstag an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.10.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für die Infusionstherapie mit Pembrolizumab, Bevacizumab und Temezirolimus Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an. Der pU weist für Bevacizumab Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) pro Behandlung aus. Laut Fachinformation [30] sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten appliziert, während die Dauer bei guter Verträglichkeit auf 60 Minuten bzw. 30 Minuten reduziert werden kann. Für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten fallen höhere Kosten an (EBM-Ziffer 02101).

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Temezirolimus sind gemäß Fachinformation zusätzlich die Kosten einer Prämedikation mit Diphenhydramin oder einem ähnlichen Antihistaminikum anzusetzen [33]. Weiterhin sollten laut Fachinformationen einige regelmäßige Untersuchungen erfolgen, wie zum Beispiel die Überwachung der Leberenzymwerte bei Pembrolizumab [4] oder die Bestimmung von Serumcholesterin und Triglyceriden bei Temezirolimus [33]. Laut Fachinformation ist eine Überwachung der Leberenzymwerte und Schilddrüsenfunktion vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während des Behandlungsverlaufs mit Pembrolizumab erforderlich [4].

Für Axitinib, Pazopanib und Sunitinib setzt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Laut Fachinformationen sollten jedoch einige regelmäßige Untersuchungen erfolgen, wie zum Beispiel die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion bei der Behandlung mit Axitinib [5] und Sunitinib [6] sowie die Überwachung der Leberfunktion bei Pazopanib [32].

Der pU setzt für Pembrolizumab, Bevacizumab und Temezirolimus korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 26 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a und Temezirolimus beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Pazopanib und Sunitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU gibt für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 151 936,78 € pro Patientin bzw. Patient an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sind plausibel.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib und Temezirolimus sind ebenfalls plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Pembrolizumab, Bevacizumab und Temezirolimus sind nachvollziehbar.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Axitinib, Pazopanib und Sunitinib. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Pembrolizumab und Temezirolimus.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen der mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelten Patientinnen und Patienten. Er geht jedoch davon aus, dass aus klinischen Gründen oder aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen sowie weiterer verfügbarer Therapien nicht alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten werden.

Der pU listet die Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf [4,5]. Er folgert daraus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Anwendung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ferner weist der pU darauf hin, dass eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich aufgrund fehlender, geeigneter Daten nicht erfolgen könne.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leicht überschätzt. Dies ist auf die vom pU für 2018 (Obergrenze) und 2019 extrapolierten höheren Inzidenzen aus Schritt 1 im Vergleich mit der aktuellen Inzidenzprognose des RKI für das Jahr 2020 [26] zurückzuführen. Des Weiteren sind die Anteile der Patientinnen und Patienten für die beiden Fragestellungen in Bezug auf die Risikoprofile mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib und Temsirolimus sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Pembrolizumab, Bevacizumab und Temsirolimus sind nachvollziehbar.

Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 24 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 24: Pembrolizumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie KEYNOTE 426 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder Karnofsky- Performance-Status < 70 % untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf diese Patientinnen und Patienten übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 25: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom, davon:	3634–3787	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leicht überschätzt. Dies ist auf die vom pU für 2018 (Obergrenze) und 2019 extrapolierten höheren Inzidenzen aus Schritt 1 im Vergleich mit der aktuellen Inzidenzprognose des RKI für das Jahr 2020 [26] zurückzuführen. Des Weiteren sind die Anteile der Patientinnen und Patienten für die beiden Fragestellungen in Bezug auf die Risikoprofile mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	3053–3311	
	Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	456–606	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinoms mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	151 936,78 ^b	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib und Temezirolimus sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Pembrolizumab, Bevacizumab und Temezirolimus sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die von dem pU ausgewiesenen Kosten für die Infusionstherapie mit Bevacizumab sind zu niedrig angesetzt.
Bevacizumab + Interferon alfa-2a		100 404,72 ^b	
Pazopanib		54 402,40 ^c	
Sunitinib		50 799,62 ^c	
Pembrolizumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschnittenem Nierenzellkarzinoms mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	151 936,78 ^b	
Sunitinib		50 799,62 ^c	
Temezirolimus		62 572,64 ^b	

a. Angabe des pU
 b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
 c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCC: Nierenzellkarzinom

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.“

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein.

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN 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): 141-148.
4. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer. Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 05.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer. SUTENT 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 1.2) [online]. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
9. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse: Version 4.0 [online]. 27.05.2016 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf.
10. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 4.0 [online]. 06.2010 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
12. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition) [online]. 2001 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
13. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007; 10(4): 285-293.
14. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 6.0 [online]. 12.2018 [Zugriff: 29.01.2020]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf.
15. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-2028.
16. Iacovelli R, Nole F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Target Oncol 2016; 11(2): 143-148.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: C64, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, für die Jahre 2005 bis 2014 [online]. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Variante 10 (G1-L1-W1); Entwicklung der Bevölkerung 2019 bis 2060 nach Einzelalter und Geschlecht [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile.
19. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf.
20. Hoschke B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/OOK_DKK2016_Niere-160224_V24_Fachvortrag%20fv.pdf.

21. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(5): 744-750.
22. Goebell PJ, Staehler M, Muller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A et al. Changes in treatment reality and survival of patients with advanced clear cell renal cell carcinoma: analyses from the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(6): e1101-e1115.
23. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116-1127.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit, Stand: 31.12.2018 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>.
26. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-37 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 664). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-37_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-11 [online]. 13.05.2019 [Zugriff: 15.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 766). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-11_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-12 [online]. 13.05.2019 [Zugriff: 15.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 767). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-12_Ipilimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

30. Roche. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010635>.
31. Roche Pharma. Fachinformation Roferon-A; Stand: Juni 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000153>.
32. Novartis Europharm. Fachinformation Votrient 200 mg Filmtabletten, Votrient 400 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014815>.
33. Pfizer Europe. Fachinformation Torisel 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010635>.
34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

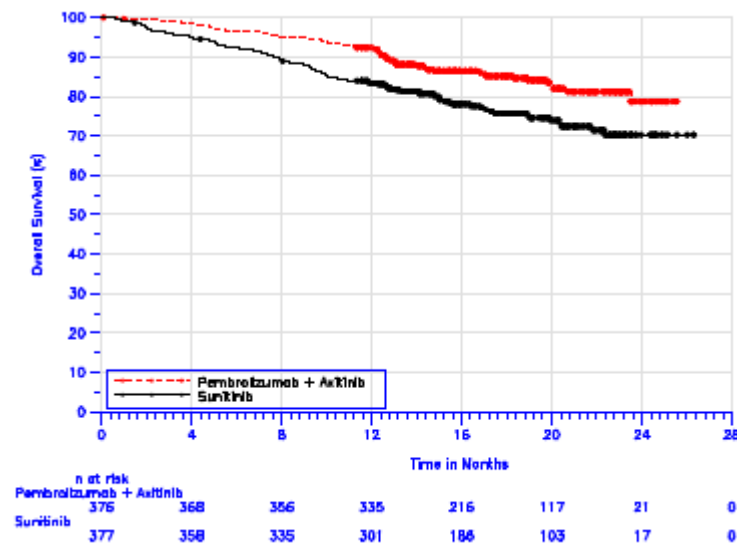


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

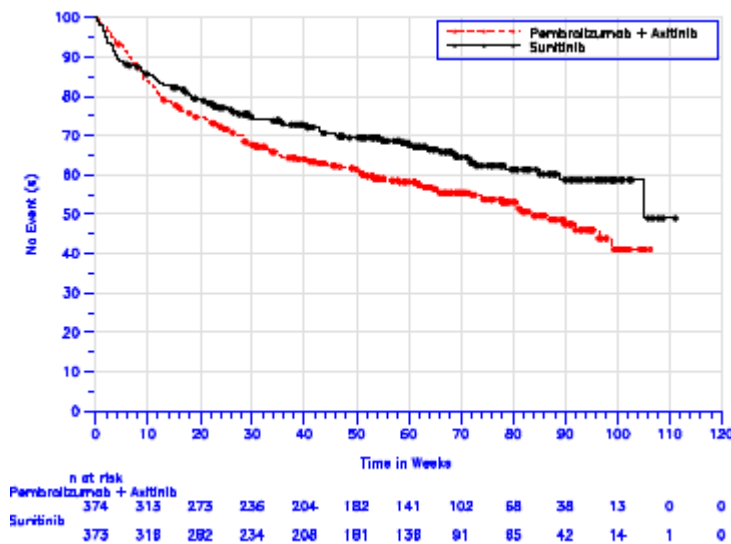


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

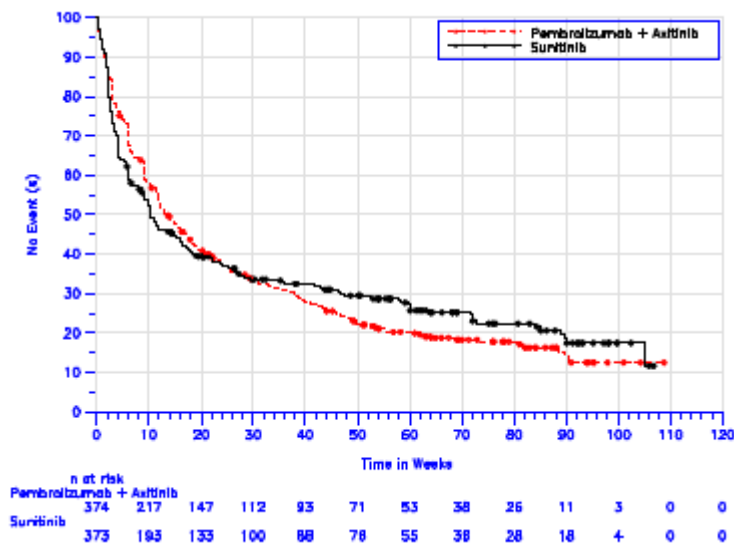


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

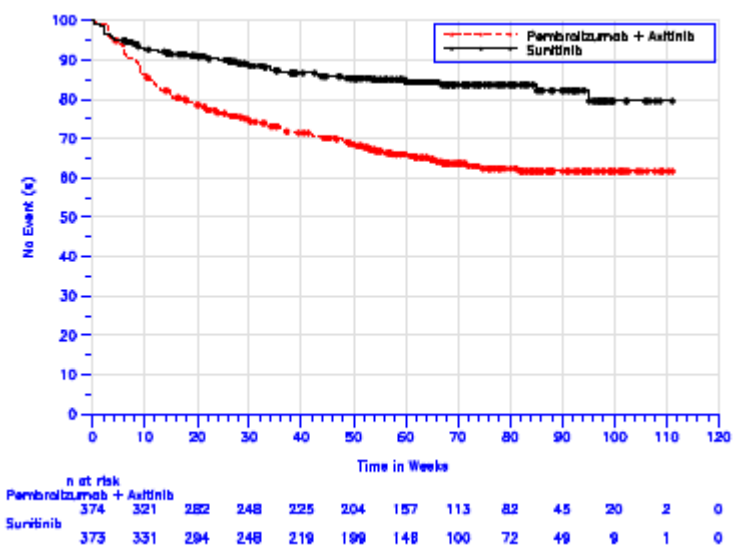


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

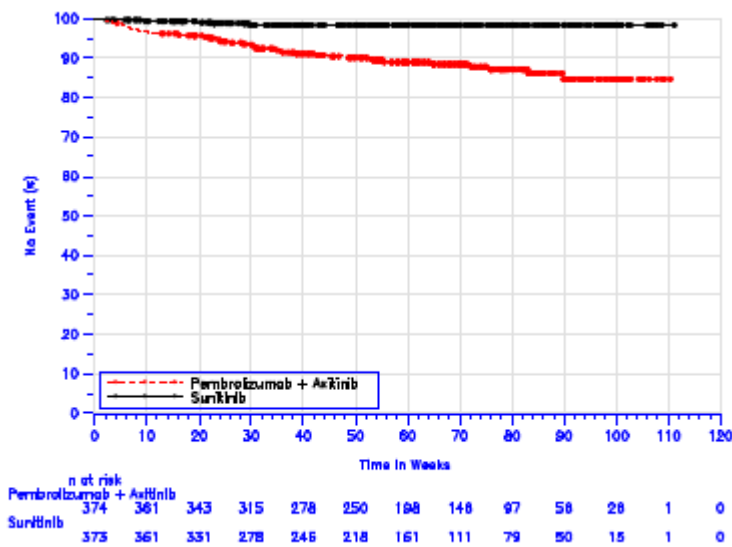


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

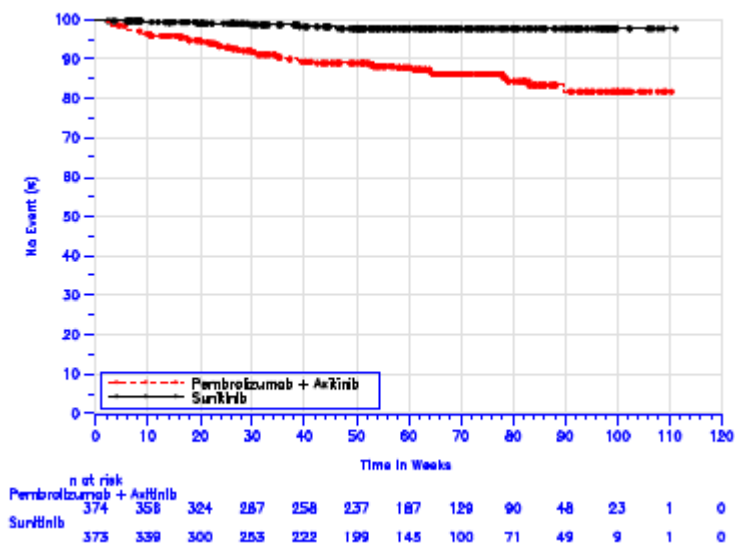


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

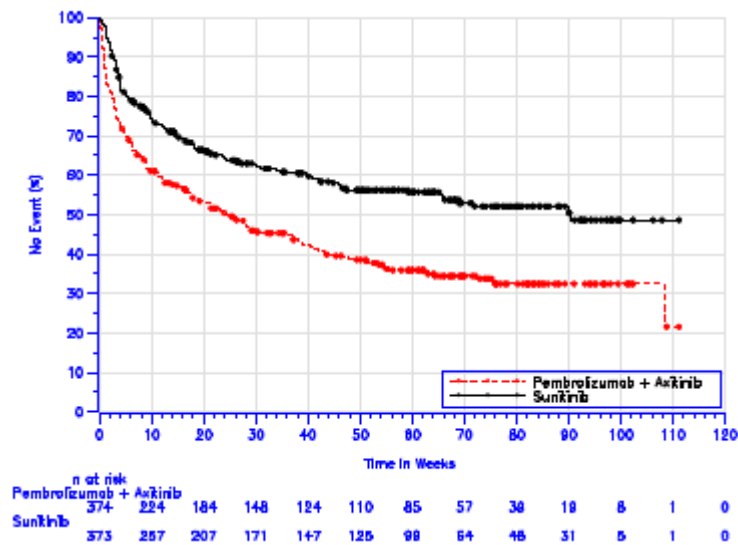


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

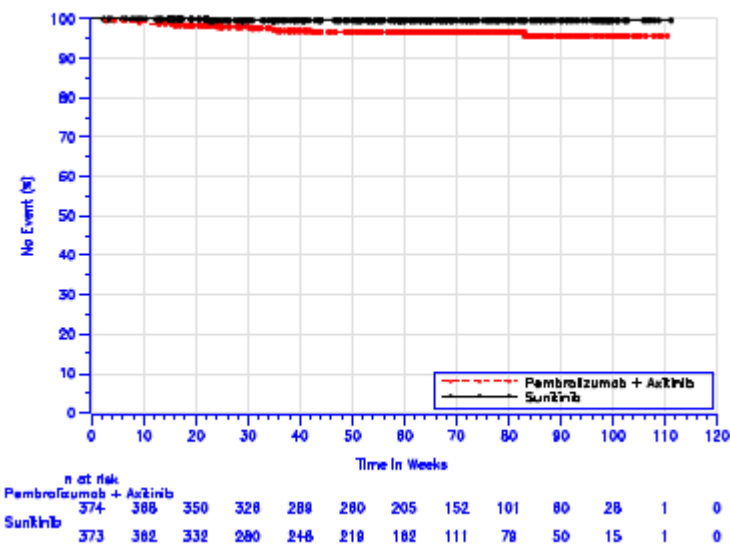


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

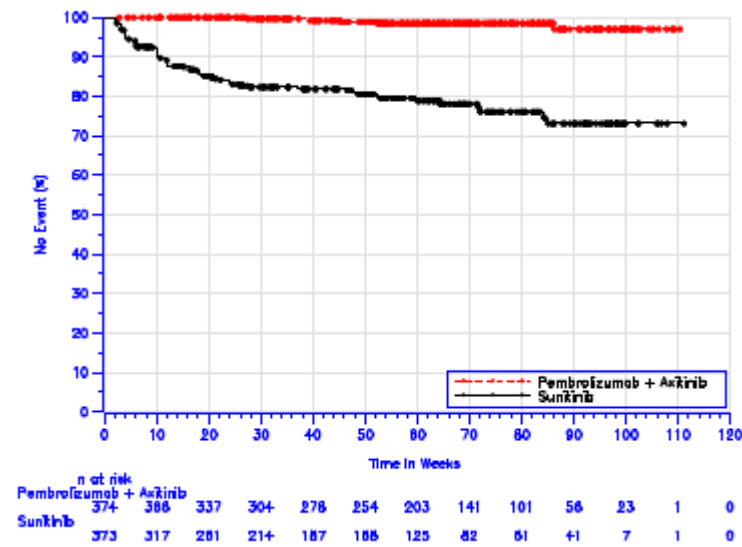


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

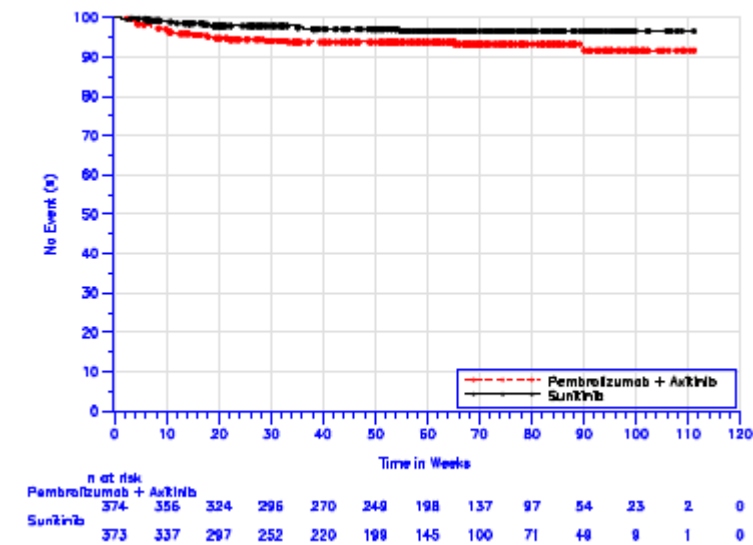


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

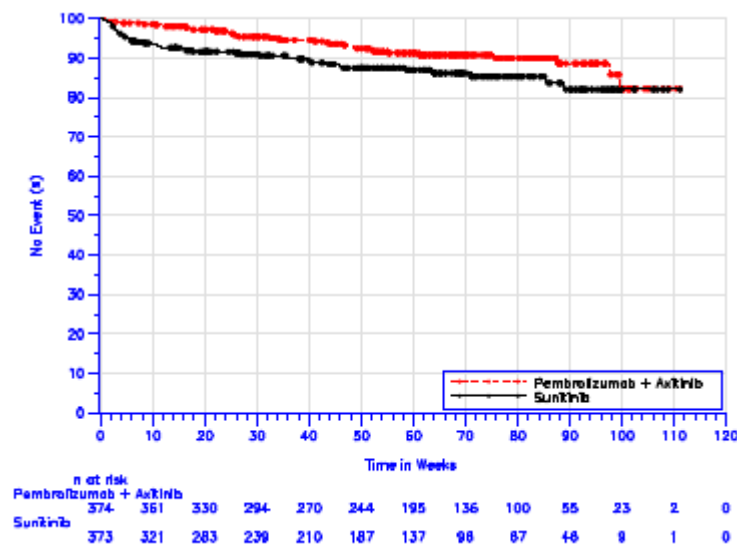


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

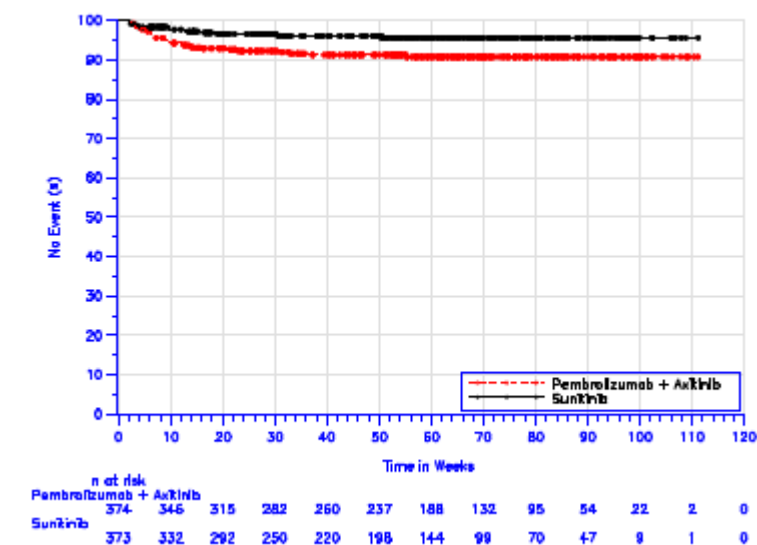


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 1)

A.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

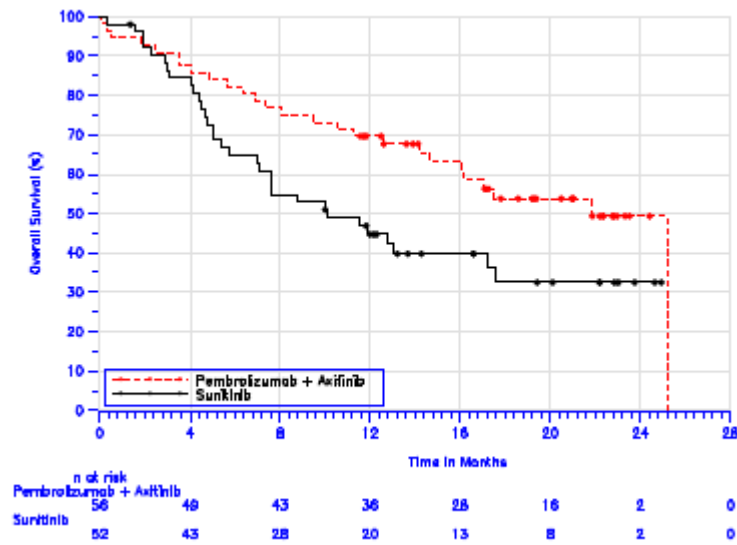


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

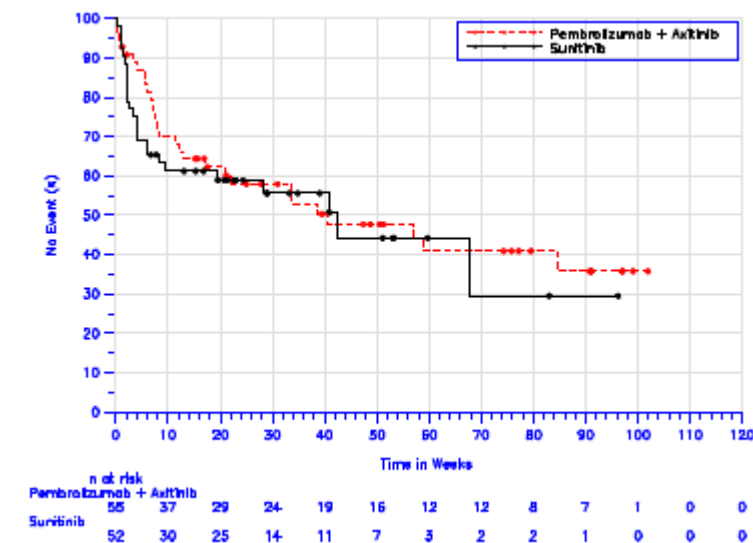


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

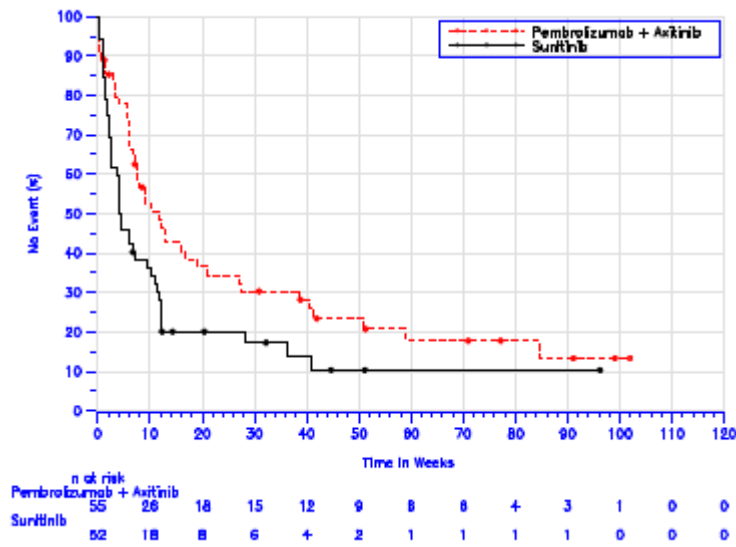


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

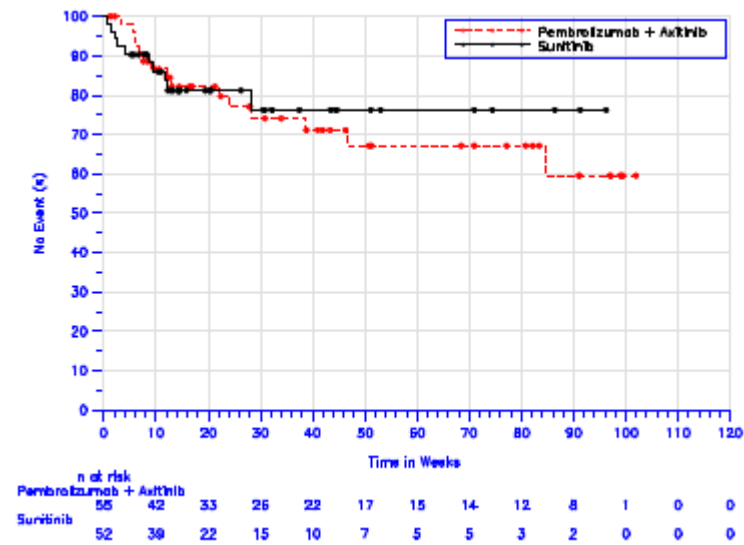


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

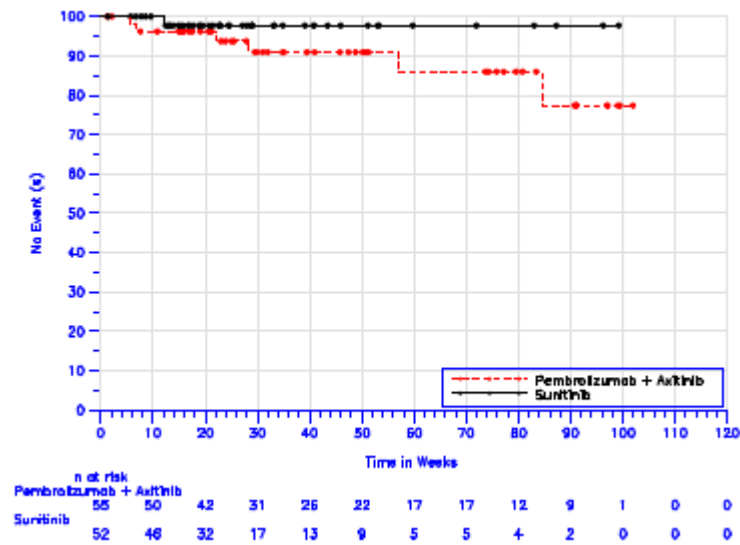


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs; Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

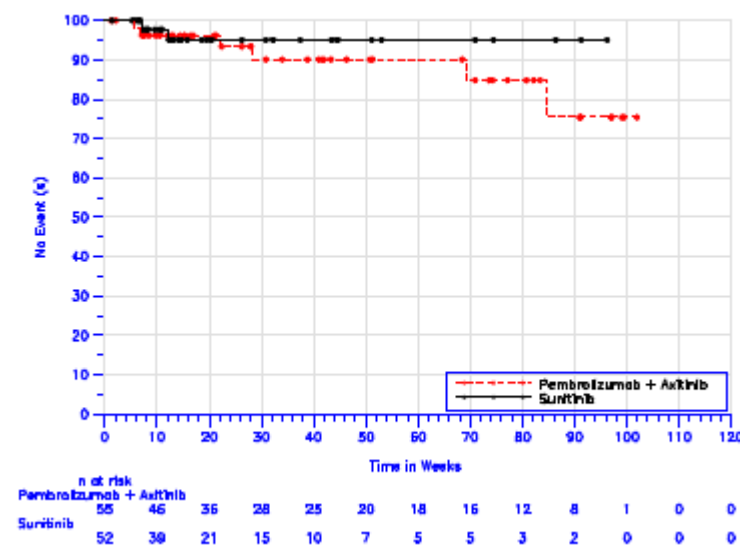


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

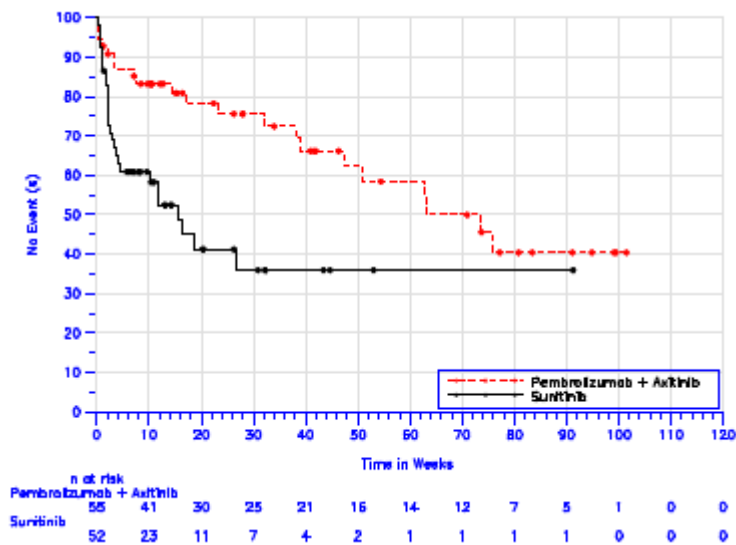


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

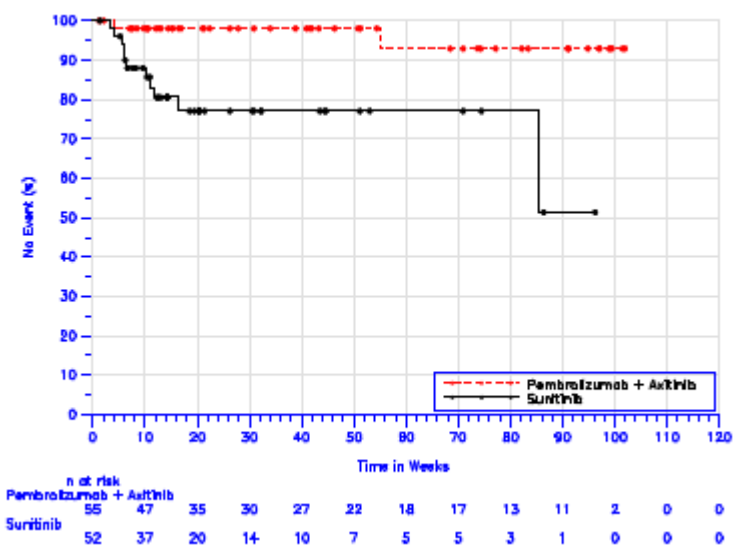


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

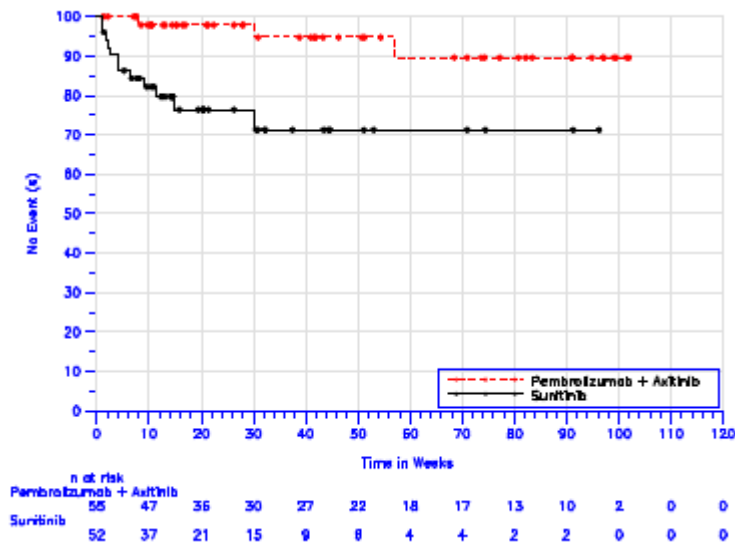


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

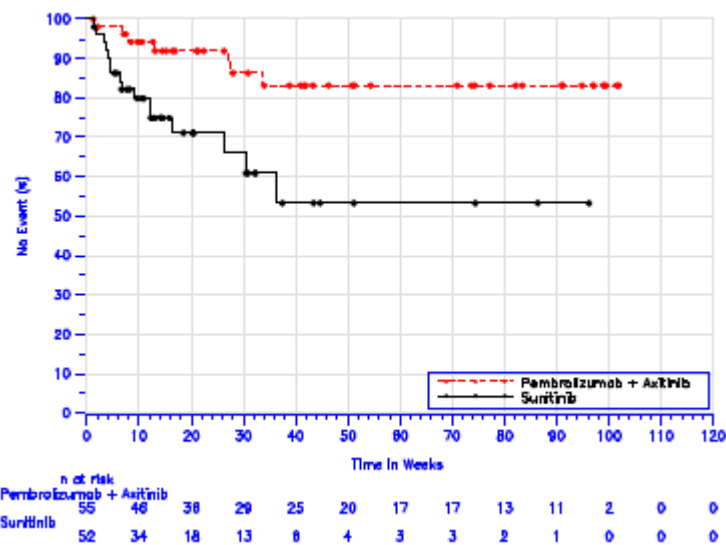


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Studie KEYNOTE 426 (Fragestellung 2)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

B.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
KEYNOTE 426		
Gesamtrate UEs^c	370 (98,9)	373 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (18,4)	191 (51,2)
Anaemie	36 (9,6)	95 (25,5)
Thrombozytopenie	14 (3,7)	93 (24,9)
Neutropenie	8 (2,1)	83 (22,3)
Leukopenie	6 (1,6)	42 (11,3)
Herzerkrankungen	51 (13,6)	28 (7,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (6,1)	10 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	175 (46,8)	142 (38,1)
Hypothyreose	143 (38,2)	132 (35,4)
Hyperthyroidismus	51 (13,6)	17 (4,6)
Thyroiditis	12 (3,2)	1 (0,3)
Nebenniereninsuffizienz	11 (2,9)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	44 (11,8)	56 (15,0)
Trockenes Auge	10 (2,7)	8 (2,1)
Sehen verschwommen	11 (2,9)	7 (1,9)
Traenensekretion verstaerkt	2 (0,5)	10 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302 (80,7)	305 (81,8)
Diarrhoe	222 (59,4)	184 (49,3)
Uebelkeit	111 (29,7)	115 (30,8)
Stomatitis	58 (15,5)	81 (21,7)
Obstipation	79 (21,1)	56 (15,0)
Erbrechen	59 (15,8)	69 (18,5)
Abdominalschmerz	46 (12,3)	34 (9,1)
Dyspepsie	22 (5,9)	56 (15,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	17 (4,5)	44 (11,8)
Schmerzen Oberbauch	28 (7,5)	26 (7,0)
Mundtrockenheit	28 (7,5)	22 (5,9)
Mundschmerzen	21 (5,6)	15 (4,0)
Haemorrhoiden	13 (3,5)	14 (3,8)
Flatulenz	15 (4,0)	10 (2,7)
Dysphagie	14 (3,7)	6 (1,6)
Bauch aufgetrieben	6 (1,6)	11 (2,9)
Gastritis	11 (2,9)	6 (1,6)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
Mundulzeration	4 (1,1)	11 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	250 (66,8)	273 (73,2)
Ermüedung	151 (40,4)	145 (38,9)
Schleimhautentzündung	53 (14,2)	86 (23,1)
Asthenie	59 (15,8)	58 (15,5)
Fieber	48 (12,8)	38 (10,2)
Oedem peripher	36 (9,6)	30 (8,0)
Brustkorbschmerz	20 (5,3)	19 (5,1)
Schuettelfrost	20 (5,3)	15 (4,0)
Unwohlsein	15 (4,0)	15 (4,0)
Grippeähnliche Erkrankung	14 (3,7)	8 (2,1)
Gesichtsoedem	2 (0,5)	17 (4,6)
Oedem	7 (1,9)	10 (2,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	47 (12,6)	39 (10,5)
Leberfunktion anomal	14 (3,7)	6 (1,6)
Ikterus	0 (0)	10 (2,7)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (2,7)	8 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	190 (50,8)	172 (46,1)
Harnwegsinfektion	42 (11,2)	23 (6,2)
Infektion der oberen Atemwege	35 (9,4)	19 (5,1)
Nasopharyngitis	35 (9,4)	18 (4,8)
Pneumonie	15 (4,0)	19 (5,1)
Bronchitis	16 (4,3)	7 (1,9)
Gingivitis	10 (2,7)	7 (1,9)
Sinusitis	10 (2,7)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50 (13,4)	38 (10,2)
Sturz	11 (2,9)	2 (0,5)
Untersuchungen	238 (63,6)	216 (57,9)
Aspartataminotransferase erhöht	107 (28,6)	68 (18,2)
Alaninaminotransferase erhöht	111 (29,7)	63 (16,9)
Gewicht erniedrigt	78 (20,9)	46 (12,3)
Kreatinin im Blut erhöht	44 (11,8)	50 (13,4)
Thrombozytenzahl vermindert	16 (4,3)	75 (20,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,1)	51 (13,7)
Bilirubin im Blut erhöht	30 (8,0)	25 (6,7)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
Thyreotropin im Blut erhöht	23 (6,1)	23 (6,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (0,5)	43 (11,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	24 (6,4)	17 (4,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	16 (4,3)	19 (5,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (3,5)	17 (4,6)
Blutdruck erhöht	17 (4,5)	10 (2,7)
International normalised ratio erhöht	11 (2,9)	6 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	198 (52,9)	185 (49,6)
Appetit vermindert	122 (32,6)	118 (31,6)
Hyperglykaemie	34 (9,1)	21 (5,6)
Hyperkaliaemie	32 (8,6)	16 (4,3)
Hypophosphataemie	12 (3,2)	31 (8,3)
Hyponatriaemie	21 (5,6)	20 (5,4)
Hypokaliaemie	24 (6,4)	13 (3,5)
Dehydratation	24 (6,4)	12 (3,2)
Hyperkalzaemie	19 (5,1)	12 (3,2)
Hypalbuminaemie	16 (4,3)	10 (2,7)
Hyperurikaemie	10 (2,7)	10 (2,7)
Hypernatriaemie	7 (1,9)	10 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	207 (55,3)	154 (41,3)
Arthralgie	77 (20,6)	26 (7,0)
Rueckenschmerzen	57 (15,2)	44 (11,8)
Schmerz in einer Extremitaet	54 (14,4)	47 (12,6)
Myalgie	38 (10,2)	19 (5,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	26 (7,0)	16 (4,3)
Muskelspasmen	20 (5,3)	12 (3,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (4,0)	10 (2,7)
Nackenschmerzen	11 (2,9)	8 (2,1)
Muskulaere Schwaeche	11 (2,9)	3 (0,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (3,5)	14 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	175 (46,8)	206 (55,2)
Geschmacksstoerung	50 (13,4)	122 (32,7)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
Kopfschmerz	68 (18,2)	65 (17,4)
Schwindelgefuehl	20 (5,3)	25 (6,7)
Paraesthesie	16 (4,3)	10 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	76 (20,3)	65 (17,4)
Schlaflosigkeit	34 (9,1)	36 (9,7)
Depression	16 (4,3)	15 (4,0)
Angst	12 (3,2)	9 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	133 (35,6)	90 (24,1)
Proteinurie	76 (20,3)	51 (13,7)
Haematurie	19 (5,1)	20 (5,4)
akute Nierenschaedigung	16 (4,3)	9 (2,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	27 (7,2)	20 (5,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	233 (62,3)	155 (41,6)
Husten	89 (23,8)	56 (15,0)
Dysphonie	105 (28,1)	13 (3,5)
Dyspnoe	71 (19,0)	41 (11,0)
Epistaxis	25 (6,7)	38 (10,2)
Schmerzen im Oropharynx	26 (7,0)	20 (5,4)
Nasenverstopfung	15 (4,0)	7 (1,9)
Husten mit Auswurf	10 (2,7)	6 (1,6)
Rhinorrhoe	11 (2,9)	5 (1,3)
Pneumonitis	14 (3,7)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	225 (60,2)	253 (67,8)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	114 (30,5)	165 (44,2)
Ausschlag	62 (16,6)	44 (11,8)
Pruritus	66 (17,6)	24 (6,4)
trockene Haut	29 (7,8)	36 (9,7)
Alopezie	18 (4,8)	15 (4,0)
Erythem	13 (3,5)	11 (2,9)
Ausschlag makulo-papuloes	18 (4,8)	6 (1,6)
Aenderungen der Haarfarbe	2 (0,5)	16 (4,3)
Hyperhidrosis	11 (2,9)	6 (1,6)
gelbe Hautfarbe	0 (0)	16 (4,3)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
Hautverfärbung	1 (0,3)	14 (3,8)
Exfoliation der Haut	5 (1,3)	10 (2,7)
Gefäusserkrankungen	196 (52,4)	199 (53,4)
Hypertonie	176 (47,1)	177 (47,5)
Hypotonie	19 (5,1)	7 (1,9)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
KEYNOTE 426		
Gesamtrate SUEs ^c	167 (44,7)	123 (33,0)
Herzerkrankungen	19 (5,1)	9 (2,4)
Endokrine Erkrankungen	12 (3,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (8,3)	23 (6,2)
Diarrhoe	14 (3,7)	4 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,0)	11 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (4,0)	7 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (7,2)	36 (9,7)
Pneumonie	5 (1,3)	12 (3,2)
Untersuchungen	12 (3,2)	4 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (5,6)	13 (3,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (2,9)	4 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (4,5)	11 (2,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (5,1)	5 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (5,9)	10 (2,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 29: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
KEYNOTE 426		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE-Grade 3-5)	298 (79,7)	271 (72,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,3)	72 (19,3)
Neutropenie	1 (0,3)	28 (7,5)
Thrombozytopenie	0 (0)	23 (6,2)
Anaemie	1 (0,3)	19 (5,1)
Herzerkrankungen	20 (5,3)	10 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	15 (4,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (18,4)	58 (15,5)
Diarrhoe	45 (12,0)	22 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (10,2)	46 (12,3)
Ermuedung	12 (3,2)	23 (6,2)
Asthenie	10 (2,7)	12 (3,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (6,4)	10 (2,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (8,6)	45 (12,1)
Pneumonie	5 (1,3)	12 (3,2)
Untersuchungen	97 (25,9)	80 (21,4)
Alaninaminotransferase erhoelt	53 (14,2)	13 (3,5)
Aspartataminotransferase erhoelt	27 (7,2)	10 (2,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	30 (8,0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	30 (8,0)
Gewicht erniedrigt	20 (5,3)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	11 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	64 (17,1)	44 (11,8)
Hyponatriaemie	10 (2,7)	11 (2,9)
Appetit vermindert	11 (2,9)	3 (0,8)
Hyperglykaemie	10 (2,7)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (4,5)	19 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (7,5)	15 (4,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	32 (8,6)	14 (3,8)
Proteinurie	14 (3,7)	6 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (7,2)	16 (4,3)

Tabelle 29: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
günstigem oder intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33 (8,8)	21 (5,6)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	21 (5,6)	16 (4,3)
Gefaesserkrankungen	96 (25,7)	77 (20,6)
Hypertonie	89 (23,8)	73 (19,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 374	Sunitinib N = 373
KEYNOTE 426		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	127 (34,0)	53 (14,2)
Herzerkrankungen	13 (3,5)	5 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (3,2)	5 (1,3)
Diarrhoe	5 (1,3)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2,4)	10 (2,7)
Ermuedung	4 (1,1)	3 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (4,5)	2 (0,5)
Leberfunktion anomal	6 (1,6)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (1,1)	6 (1,6)
Untersuchungen	36 (9,6)	1 (0,3)
Alaninaminotransferase erhoecht	28 (7,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhoecht	16 (4,3)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (1,9)	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,4)	7 (1,9)
Myasthenia gravis	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,2)	3 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,5)	2 (0,5)
Pneumonitis	5 (1,3)	0 (0)
Lungenembolie	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (1,6)	2 (0,5)
Gefaesserkrankungen	4 (1,1)	1 (0,3)
<p>a. Ereignisse, die in der SOC oder PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

B.2 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
KEYNOTE 426		
Gesamtrate UEs^c	52 (94,5)	52 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (9,1)	22 (42,3)
Anaemie	2 (3,6)	13 (25,0)
Thrombozytopenie	1 (1,8)	8 (15,4)
Herzerkrankungen	5 (9,1)	10 (19,2)
Endokrine Erkrankungen	20 (36,4)	13 (25,0)
Hypothyreose	18 (32,7)	12 (23,1)
Hyperthyroidismus	7 (12,7)	1 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (69,1)	36 (69,2)
Diarrhoe	22 (40,0)	15 (28,8)
Uebelkeit	15 (27,3)	21 (40,4)
Erbrechen	10 (18,2)	16 (30,8)
Obstipation	13 (23,6)	9 (17,3)
Stomatitis	10 (18,2)	11 (21,2)
Dyspepsie	1 (1,8)	6 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (60,0)	36 (69,2)
Ermuedung	19 (34,5)	20 (38,5)
Asthenie	9 (16,4)	9 (17,3)
Fieber	8 (14,5)	5 (9,6)
Schleimhautentzuendung	5 (9,1)	7 (13,5)
Oedem peripher	2 (3,6)	7 (13,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	20 (36,4)	14 (26,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (12,7)	6 (11,5)
Untersuchungen	26 (47,3)	21 (40,4)
Gewicht erniedrigt	9 (16,4)	4 (7,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	6 (10,9)	5 (9,6)
Alaninaminotransferase erhoeht	9 (16,4)	2 (3,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	7 (12,7)	3 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	28 (50,9)	28 (53,8)
Appetit vermindert	16 (29,1)	12 (23,1)
Hypalbuminaemie	1 (1,8)	7 (13,5)
Hypophosphataemie	1 (1,8)	6 (11,5)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (49,1)	19 (36,5)
Rueckenschmerzen	6 (10,9)	8 (15,4)
Schmerz in einer Extremität	7 (12,7)	2 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (38,2)	27 (51,9)
Geschmacksstoerung	2 (3,6)	11 (21,2)
Kopfschmerz	6 (10,9)	7 (13,5)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (16,4)	11 (21,2)
Schlaflosigkeit	6 (10,9)	7 (13,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (30,9)	13 (25,0)
Haematurie	7 (12,7)	4 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (45,5)	22 (42,3)
Husten	8 (14,5)	8 (15,4)
Dysphonie	9 (16,4)	2 (3,8)
Dyspnoe	2 (3,6)	7 (13,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (41,8)	28 (53,8)
palmar-plantares Erythroedem	9 (16,4)	7 (13,5)
Ausschlag	6 (10,9)	4 (7,7)
Gefaesserkrankungen	22 (40,0)	19 (36,5)
Hypertonie	21 (38,2)	17 (32,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 32: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
KEYNOTE 426		
Gesamtrate SUEs^c	29 (52,7)	25 (48,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,8)	3 (5,8)
Herzerkrankungen	2 (3,6)	5 (9,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,5)	5 (9,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,8)	5 (9,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (9,1)	1 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (7,3)	4 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (7,3)	4 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,6)	5 (9,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 33: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit
ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
KEYNOTE 426		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE-Grade 3-5)	42 (76,4)	44 (84,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,6)	11 (21,2)
Anaemie	2 (3,6)	6 (11,5)
Herzerkrankungen	2 (3,6)	5 (9,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (10,9)	6 (11,5)
Diarrhoe	4 (7,3)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	3 (5,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,5)	12 (23,1)
Ermuedung	2 (3,6)	5 (9,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (9,1)	3 (5,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (9,1)	5 (9,6)
Untersuchungen	8 (14,5)	6 (11,5)
Alaninaminotransferase erhoegt	4 (7,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoegt	3 (5,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (12,7)	16 (30,8)
Hypophosphataemie	0 (0)	7 (13,5)
Hyperkalzaemie	0 (0)	4 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (18,2)	2 (3,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4 (7,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,8)	3 (5,8)
Krebsschmerzen	0 (0)	3 (5,8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,3)	1 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,5)	2 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,6)	5 (9,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (3,6)	4 (7,7)
Gefaessserkrankungen	11 (20,0)	9 (17,3)
Hypertonie	11 (20,0)	9 (17,3)

Tabelle 33: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad 3-5) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
SOC ^b		
PT ^b		
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung"</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 34 Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
KEYNOTE 426		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs ^b	15 (27,3)	10 (19,2)
Herzerkrankungen	1 (1,8)	3 (5,8)
Herzstillstand	0 (0)	2 (3,8)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0)	1 (1,9)
Myokarditis	1 (1,8)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (1,8)	0 (0)
Netzhautvenenverschluss	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,6)	1 (1,9)
Gastrointestinalblutung	0 (0)	1 (1,9)
Kolitis	1 (1,8)	0 (0)
Gastrointestinale Perforation	1 (1,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	3 (5,8)
Ermuedung	0 (0)	1 (1,9)
Schleimhautentzuendung	0 (0)	1 (1,9)
Oedem peripher	0 (0)	1 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (7,3)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	1 (1,8)	0 (0)
Hepatitis	1 (1,8)	0 (0)
Hepatozellulaere Schaedigung	1 (1,8)	0 (0)
Lebertoxizitaet	1 (1,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0)	1 (1,9)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,9)
Untersuchungen	3 (5,5)	1 (1,9)
Alaninaminotransferase erhoehrt	3 (5,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoehrt	3 (5,5)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	1 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (1,8)	2 (3,8)
Hyponatriaemie	1 (1,8)	1 (1,9)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,8)	0 (0)
apoplektischer Insult	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,8)	1 (1,9)
Haematurie	0 (0)	1 (1,9)
Nephritis	1 (1,8)	0 (0)

Tabelle 34 Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 55	Sunitinib N = 52
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,9)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,8)	0 (0)
Medikamentenausschlag	1 (1,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Auswertung ohne die PTs "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung" CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien

Tabelle 35: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Studie KEYNOTE 426, Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil)

Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 376	Sunitinib N = 377
Radiotherapie	14 (3,7)	22 (5,8)
systemische Therapie	82 (21,8)	138 (36,6)
PD1- / PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren	5 (1,3)	64 (17,0)
Nivolumab	5 (1,3)	60 (15,9)
VEGF- / VEGFR-Inhibitoren	70 (18,6)	70 (18,6)
Sunitinib	27 (7,2)	22 (5,8)
Pazopanib	14 (3,7)	18 (4,8)
Cabozantinib	23 (6,1)	8 (2,1)
Axitinib	5 (1,3)	17 (4,5)
andere	11 (2,9)	14 (3,7)
Everolimus	8 (2,1)	7 (1,9)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PD-1: Programmed Death 1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGFR-Rezeptor

Tabelle 36: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib (Studie KEYNOTE 426, Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N = 56	Sunitinib N = 52
Radiotherapie	2 (3,6)	4 (7,7)
systemische Therapie	19 (33,9) ^a	23 (44,2)
PD1- / PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren	2 (3,6)	15 (28,8)
Nivolumab	2 (3,6)	15 (28,8)
VEGF- / VEGFR-Inhibitoren	16 (28,6)	7 (13,5)
Cabozantinib	9 (16,1)	1 (1,9)
Axitinib	1 (1,8)	3 (5,8)
Pazopanib	1 (1,8)	3 (5,8)
Sunitinib	3 (5,4)	0 (0)
andere	2 (3,6)	1 (1,9)
Everolimus	2 (3,6)	1 (1,9)

a. Ein Patient erhielt als 1.antineoplastische Folgetherapie eine systemische Therapie und eine Radiotherapie.
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGFR-Rezeptor

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?