



IQWiG-Berichte – Nr. 1447

Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-71
Version: 1.0
Stand: 28.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-71

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

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT03142334

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT03142334

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

1.2 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2022 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 eines externen Sachverständigen (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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.35
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.40
I 4.3 Ergebnisse	I.41
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.58
I 6 Literatur	I.61
I Anhang A Suchstrategien	I.64
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.65
I Anhang B.1 Rezidive	I.65
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.68
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	I.77
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.81

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.15
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle).....	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.20
Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie empfohlenen routinemäßigen Diagnostik für Patienten mit hohem Rezidivrisiko	I.22
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.25
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle).....	I.27
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.29
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.31
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.33
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.36
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.40
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten.....	I.43
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.45
Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.48
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.54
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	I.59
Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.60

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.68
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.72
Tabelle 24: Häufige schwere UEs(CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.73
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.74
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter UEs– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.77
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.79
Tabelle 28: Kategorien immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.80

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020).....	I.65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020).....	I.66
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020).....	I.67

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	Blinded Independent Central Review
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
M0	ohne Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
NED	ohne Anzeichen einer Erkrankung
N0	ohne Lymphknotenbeteiligung
N1	Lymphknotenmetastasen
pT	histopathologisches Primärtumorstadium
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Klassifikation nach Primärtumor, Lymphknotenbeteiligung, Fernmetastasen
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	Beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird die Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen. Die Studie KEYNOTE 564 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern eingeschlossen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED). Die Nephrektomie und / oder

Metastasektomie der Patientinnen und Patienten durfte mindestens 28 Tage vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und maximal 12 Wochen vor der Randomisierung erfolgt sein. Für die Patientinnen und Patienten mussten zudem innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung eine Computertomografie (CT)- und / oder eine Magnetresonanztomografie (MRT) für Brustkorb, Abdomen, Becken, Gehirn und Knochen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Bildgebung wurden an ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee (BICR) übermittelt, das gemäß Angabe im Studienprotokoll vor der Randomisierung geprüft hat, ob alle Scans eingegangen sind und von diagnostischer Qualität sind. Die Tumorfreiheit bei Studienbeginn wurde von der Prüferin / vom Prüfer für die Aufnahme in die Studie bestätigt. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine systemische Therapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erhalten haben und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 befinden.

Insgesamt wurden 994 Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 496) oder Placebo (N = 498) randomisiert wurden.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in Zyklen von 3 Wochen und entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, gesundheitlichen Gründen, die eine weitere Behandlung unmöglich machten, bis zum Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientin / des Patienten oder einem Widerruf der Einwilligung behandelt.

Der primäre Endpunkt der Studie KEYNOTE 564 war das krankheitsfreie Überleben nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 14.12.2020 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie KEYNOTE 564 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Trotz geringer Abweichungen (z. B. keine sonografische Untersuchungen, Beendigung klinischer Untersuchungen und Laborwertkontrollen mit Behandlungsende, d. h. im längsten Fall nach ca. 1 Jahr) von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie engmaschig und gezielt zur Erkennung von lokalen Rezidiven und Fernmetastasen untersucht, sodass das Vorgehen in der Studie KEYNOTE 564 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

bewertet und die Studie zur Nutzenbewertung gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen wird.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 564 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft. Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts liegt für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 564 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für diese Endpunkte maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor, da die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Aus den Angaben des Dossiers geht nicht hervor, warum nur 41,1 % bzw. 30,9 % (je nach Bezugsgröße: Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) der Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden. In der vorliegenden Situation ist unklar, ob der in der Studie KEYNOTE 564 beobachtete Effekt im Gesamtüberleben bei adäquater Verwendung einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie in der Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs weiterhin bestünde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564 nicht interpretierbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Symptomatik

FKSI-DRS

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FKSI-DRS, zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-C30

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts dieser Endpunkte, liegt in der Studie KEYNOTE 564 trotz des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eine hohe Ergebnissicherheit vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs),

Untersuchungen (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigen sich für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für und Hinweise auf einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichen Ausmaß.

Für die weiteren patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Dabei ist anzumerken, dass für den 1. Datenschnitt keine geeigneten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben und insgesamt keine vollständigen Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte bzw. relevanten Subgruppenmerkmale vorliegen.

Die negativen Effekte stellen den Vorteil bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms ^b mit erhöhtem ^c Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie KEYNOTE 564 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. definiert als intermediär-hohes Risiko oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED); Die verschiedenen Risikokategorien waren definiert anhand des pathologischen Tumorknoten-Metastasen- und Fuhrman-Grading-Status. Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pT: histopathologisches Primärtumorstadium; RCC: Nierenzellkarzinom</p>		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	Beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 11.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 06.05.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 29.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MK-3475-564 (KEYNOTE 564 ^d)	ja	ja	nein	ja ^e [1]	ja [2,3]	ja [4,5]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Im Studienbericht liegen Ergebnisse ausschließlich für den 1. Datenschnitt (14.12.2020) vor. Dieser wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte zur Bewertung herangezogen. Weitere Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird das Vorgehen in der placebokontrollierten Studie KEYNOTE 564 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet (siehe Abschnitt I 3.2) und die Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 564	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit klarzelligem Nierenzellkarzinom^b ▪ mit erhöhtem Rezidivrisiko^c ▪ nach partieller nephroprotektiver oder radikaler vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen^d) mit negativen Operationsrändern ▪ ohne vorherige systemische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (N = 496) ▪ Placebo (N = 498) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ≤ 42 Tage ▪ Behandlung: bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, gesundheitlichen Gründen, die eine weitere Behandlung unmöglich machen, Entscheidung der Prüffärztin/des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten oder Widerruf der Einwilligung ▪ Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende 	<p>212 Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2017–laufend^f Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14.12.2020^g ▪ 14.06.2021^h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: krankheitsfreies Überleben ▪ sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. histologisch bestätigtes klarzelliges Nierenzellkarzinom mit oder ohne sarkomatoide Merkmale</p> <p>c. definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED); Die verschiedenen Risikokategorien waren definiert anhand des pathologischen Tumorknoten-Metastasen- und Fuhrman-Grading-Status. Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten müssen sich einer Nephrektomie und / oder Metastasektomie ≥ 28 Tage vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und ≤ 12 Wochen vor der Randomisierung unterzogen haben und müssen nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes tumorfrei sein</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>f. geschätzte Studiendauer: 102 Monate</p> <p>g. 1. Datenschnitt vom 14.12.2020: präspezifizierte 1. Interimsanalyse des krankheitsfreien Überlebens und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben</p> <p>h. Datenschnitt vom 14.06.2021: post-hoc</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NED: ohne Anzeichen einer Erkrankung; pT: histopathologisches Primärtumorstadium; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 564	Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus	Placebo i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisverzögerungen bzw. -unterbrechungen gemäß Fachinformation von Pembrolizumab [6] 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor (d. h. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist ▪ eine frühere Krebstherapie, monoklonale Antikörper^a, eine Chemotherapie oder ein Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) vor der ersten Dosis der Studienbehandlung) ▪ chronische systemische Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung ▪ systemische Behandlung (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten)^b in den letzten 2 Jahren aufgrund einer Autoimmunerkrankung ▪ Strahlentherapie 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Behandlungen, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten notwendig sind. 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie ▪ andere Immuntherapie als Pembrolizumab oder Chemotherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung ▪ systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von Symptomen immunologischen Ursprungs^c ▪ andere Prüfpräparate als Pembrolizumab 		
<p>a. ausgenommen ist die Behandlung mit Denosumab für knochenschützende Zwecke bei stabiler Dosierung ≥ 2 Wochen vor dem Studienbeginn (Screening)</p> <p>b. Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroidersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig.</p> <p>c. ausgenommen sind prophylaktische Kortikosteroide zur Vermeidung allergischer Reaktionen (z. B.: i. v. Kontrastmittel oder Transfusionen); inhalative Steroide sowie intranasale Gabe oder lokale Injektionen von Kortikosteroiden</p> <p>CD137: cluster of differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L: Programmed Cell Death-Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie KEYNOTE 564 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie (mit einer vollständigen Resektion metastasierter Läsionen) und negativen Operationsrändern eingeschlossen. Ein

erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED) (siehe Tabelle 6).

Die Nephrektomie und/oder Metastasektomie der Patientinnen und Patienten durfte mindestens 28 Tage vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und maximal 12 Wochen vor der Randomisierung erfolgt sein.

Für die Patientinnen und Patienten mussten zudem innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung eine Computertomografie (CT)- und/oder eine Magnetresonanztomografie (MRT) für Brustkorb, Abdomen, Becken, Gehirn und Knochen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Bildgebung wurden an ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee (BICR) übermittelt, das gemäß Angabe im Studienprotokoll vor der Randomisierung geprüft hat, ob alle Scans eingegangen sind und von diagnostischer Qualität sind. Die Tumorfreiheit bei Studienbeginn wurde von der Prüffärztin/vom Prüfarzt für die Aufnahme in die Studie bestätigt. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine systemische Therapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erhalten haben und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 befinden.

Insgesamt wurden 994 Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab (N=496) oder Placebo (N=498) randomisiert wurden. Die Stratifizierung erfolgte nach dem Merkmal Metastasenstatus (M1 NED vs. M0). Innerhalb von M0 wurde zusätzlich stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in Zyklen von 3 Wochen und entsprach den Vorgaben der Fachinformation [6]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, gesundheitlichen Gründen, die eine weitere Behandlung unmöglich machten, bis zum Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientin / des Patienten oder einem Widerruf der Einwilligung behandelt. Übereinstimmend mit der Zulassung waren Pembrolizumab-Dosisverzögerungen bzw. -unterbrechungen aufgrund von Toxizität möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie KEYNOTE 564 war das krankheitsfreie Überleben nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie KEYNOTE 564 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Gemäß Leitlinien soll die Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Primärtumorthherapie des Nierenzellkarzinoms im nicht fernmetastasierten Stadium risikoadaptiert erfolgen [7,8]. Dazu zählen klinische Untersuchungen, die Bestimmung von Laborparametern und schnittbildgebende Untersuchungen (CT / MRT) des Abdomens/Beckens, und CT des Thorax sowie sonografische Untersuchungen des Abdomens in zunächst 3-monatlichen, später jährlichen Kontrollen.

Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie^a empfohlenen routinemäßigen Diagnostik für Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Untersuchung	Zeit seit Resektion des Nierenzellkarzinoms			
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3 bis 4	Jahr 5 bis 9
Klinische Untersuchung	nach 3, 6 und 12 Monaten	alle 6 Monate	alle 12 Monate	alle 2 Jahre
Laborwertkontrolle	nach 3, 6 und 12 Monaten	alle 6 Monate	alle 12 Monate	alle 2 Jahre
Sonografie Abdomen	nach 3 Monaten, zusätzlich nach 6 Monaten (bei Nierenteilresektion)	nach 18 Monaten	alle 12 Monate	- ^c
CT Thorax	alle 6 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate	alle 2 Jahre
CT Abdomen	nach 12 Monaten, zusätzlich nach 3 und 6 Monaten bei Nierenteilresektion ^b	nach 24 Monaten	- ^c	alle 2 Jahre
a. siehe [8] b. CT oder MRT c. keine allgemeine Empfehlung für routinemäßige Durchführung angegeben CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie				

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie KEYNOTE 564 durchgeführt:

- Klinische Untersuchung: alle 3 Wochen bis zum Ende der Behandlung
- Laborwertkontrolle: alle 3 bzw. 6 Wochen sowie 1 weitere Untersuchung 30 Tage nach Ende der Behandlung
- Bildgebung (CT und / oder MRT des Brust-, Bauch – und Beckenbereichs: alle 3 Monate während der Behandlung und im 1. Jahr nach Behandlung, alle 4 Monate im 2.-4. Jahr nach Behandlung, alle 6 Monate ab dem 5. Jahr nach Behandlung und bis zum Auftreten eines Rezidiv, Start neuer antineoplastischer Therapie, Tod, Ende der Studie oder Widerruf der Einverständniserklärung; Knochen- und Gehirnuntersuchungen falls klinisch indiziert)

Im Unterschied zur Empfehlung in der S3-Leitlinie (siehe Tabelle 8) waren sonografische Untersuchungen nicht vorgesehen. Darüber hinaus war das Ende der klinischen

Untersuchungen und Laborwertkontrollen an das Behandlungsende mit der Studienmedikation geknüpft und endete im längsten Fall nach ca. 1 Jahr.

Trotz der Abweichungen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie engmaschig und gezielt zur Erkennung von lokalen Rezidiven und Fernmetastasen untersucht, sodass das Vorgehen in der Studie KEYNOTE 564 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet und die Studie zur Nutzenbewertung gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen wird.

Datenschnitte

Die Studie KEYNOTE 564 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 14.12.2020:
präspezifizierte Interimsanalyse des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Die gemäß den Studienunterlagen definierten Kriterien waren zu diesem Zeitpunkt erfüllt, da etwa 265 DFS-Ereignisse gemäß Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte aufgetreten waren und mindestens 12 Monate Nachbeobachtungszeit seit dem Einschluss der letzten Patientin/des letzten Patienten in die Studie vergangen waren.
- Datenschnitt vom 14.06.2021 (vom pU als EMA-Datenschnitt bezeichnet):
gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A wurde dieser Datenschnitt im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hinzugefügt

Der pU stellt in Modul 4 A für einen Teil der Endpunkte Auswertungen zum Datenschnitt vom 14.06.2021 dar und begründet dies mit der längeren Beobachtungsdauer. Einen Studienbericht für den Datenschnitt vom 14.06.2021 legt der pU nicht vor. Für die patientenberichteten Endpunkte zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren gemäß Angaben des pU für den Datenschnitt vom 14.06.2021 keine Auswertungen vorgesehen. Für diese Endpunkte zieht der pU in Modul 4 A daher die Ergebnisse des 1. Datenschnitts heran.

Für den Datenschnitt vom 14.06.2021 bestehen Unsicherheiten, welcher konkrete Anlass zu dieser Auswertung führte. Laut Angaben in Modul 4 A wurden mit Amendment 5 (05.04.2022) des Studienprotokolls zusätzliche Zwischenauswertungen ergänzt. Zum einen sollte auf Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde eine zusätzliche Interimsanalyse nach ca. 100 Todesfällen erfolgen. Zum anderen wurde für das europäische Zulassungsverfahren eine zusätzliche Interimsanalyse 6 Monate nach der 1. Interimsanalyse hinzugefügt, falls der Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der 1. Interimsanalyse nicht überlegen war.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.06.2021 waren insgesamt 66 Todesfälle aufgetreten, und somit die von der amerikanischen Zulassungsbehörde vorgegebene Schwelle von

100 Todesfällen nicht erreicht. Weiterhin erfüllten die Ergebnisse des Endpunkts krankheitsfreies Überleben bereits in der 1. Interimsanalyse die vorher festgelegten Kriterien (vorgegebene Grenze $p < 0,0122$) zum Nachweis der Überlegenheit der Intervention. Die in Amendment 5 beschriebenen Kriterien für eine der beiden zusätzlichen Zwischenauswertungen sind damit nicht erfüllt.

Insgesamt ist somit aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, aus welchem Anlass der Datenschnitt vom 14.06.2021 durchgeführt wurde. Es ist insbesondere nicht ersichtlich, dass es sich um einen a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitt handelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 14.12.2020 herangezogen.

Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 564	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Rezidive ^a	bis zum Auftreten eines Rezidivs, dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Studienende oder bis zum Tod jeglicher Ursache
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie ^b
Symptomatik (FKSI-DRS)	bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie ^b
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs ^c und immunvermittelte schwere UEs ^c , Abbruch wegen UEs	30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
SUEs und immunvermittelte SUEs	90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Wechsel auf Folgetherapie
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache</p> <p>b. Nach Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament erfolgte die Erhebung jährlich bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie.</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation 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</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und immunvermittelte SUEs, wenn kein Wechsel auf Folgetherapie stattgefunden hat) erhoben wurden. Ebenso sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie erfasst wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der

Patientinnen und Patienten machen zu können, ist es erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
KEYNOTE 564		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (11)	59 (11)
Alterskategorie [Jahre], n (%)		
< 65	338 (68)	326 (66)
≥ 65	158 (32)	172 (35)
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	28 / 72
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	133 (27)	125 (25)
Europäische Union	188 (38)	187 (38)
Rest der Welt	175 (35)	186 (37)
ECOG-PS, n (%)		
0	421 (85)	426 (86)
1	75 (15)	72 (15)
Art der Nephrektomie, n (%)		
partiell	37 (8)	38 (8)
radikal	459 (93)	460 (92)
PD-L1-Status, n (%)		
CPS < 1	124 (25)	113 (23)
CPS ≥ 1	365 (74)	383 (77)
fehlend	7 (1)	2 (< 1)
Primärtumor, n (%)		
T1	11 (2)	15 (3)
T2	27 (5)	33 (7)
T3	444 (90)	437 (88)
T4	14 (3)	13 (3)
Tumor Grading nach Fuhrman [9], n (%)		
Grad 1	19 (4)	16 (3)
Grad 2	153 (31)	150 (30)
Grad 3	219 (44)	213 (43)
Grad 4	103 (21)	119 (24)
fehlend	2 (< 1)	0 (0)
Lymphknoten Stadium n (%)		
N0	465 (94)	467 (94)
N1	31 (6)	31 (6)
Metastasen Status, n (%)		
M0	467 (94)	469 (94)
M1 NED	29 (6)	29 (6)
Rezidivrisiko ^a		

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
M0 – Intermediär-hohes Risiko	422 (85)	433 (87)
M0 – hohes Risiko	40 (8)	36 (7)
M0 – Andere	5 (1)	0 (0)
M1 NED	29 (6)	29 (6)
Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR ^b , n (%)		
Nicht-NED	19 (4)	29 (6)
NED	476 (96)	468 (94)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Therapieabbruch, n (%) ^c	190 (39)	130 (26)
Maximale Behandlungsdauer erreicht	298 (61)	365 (74)
Studienabbruch, n (%) ^d	33 (7)	44 (9)
<p>a. Die verschiedenen Risikokategorien waren definiert anhand des pathologischen Tumorknoten-Metastasen- und Fuhrman-Grading-Status. Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.</p> <p>b. Der Krankheitsstatus zu Studienbeginn gemäß BICR wurde ausschließlich anhand von Scans bewertet.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention- vs. Vergleichsarm waren: UEs (21 % vs. 2 %), Rezidiv (11 % vs. 20 %), Rücknahme der Einwilligungserklärung (4 % vs. 2 %)</p> <p>d. Gründe für den Studienabbruch im Intervention- vs. Vergleichsarm waren: Todesfall (4 % vs. 7 %), Rücknahme der Einwilligungserklärung (3 % vs. 2 %)</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NED: Ohne Anzeichen einer Erkrankung; PD-L1: Programmed Cell Death – Ligand 1; pT: histopathologisches Primärtumorstadium; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie KEYNOTE 564 ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 58 Jahre alt, überwiegend männlich (70% vs. 72%) und wurden vor allem in der europäischen Union (38 %) oder Nordamerika (etwa 26 %) in die Studie eingeschlossen. Einen ECOG-PS von 0 wiesen ca. 85 % der Patientinnen und Patienten auf.

Für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lag ein Zustand nach radikaler Nephrektomie eines über die Niere hinaus ausgedehnten Primärtumors ohne Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen vor. Die Population umfasste überwiegend Patientinnen und Patienten, die gemäß der Definition des Studienprotokolls einem intermediär-hohen Rezidivrisiko (etwa 86 %) entsprachen und nur ein kleiner Teil wurde nach Resektion metastasierter Läsionen in

einem M1-NED-Status in die Studie eingeschlossen. Allerdings befanden sich in der Population nach Bewertung der radiologischen Befunde durch ein BICR auch wenige Patientinnen und Patienten (rund 4 % vs. 6 %), die zu Studienbeginn entgegen der Einschätzung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt nicht tumorfrei waren.

Zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch zählten das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Pembrolizumabarm: 21 %; Vergleichsarm: 2 %) und das Wiederauftreten der Erkrankung (Pembrolizumabarm: 11 %; Vergleichsarm: 20 %), wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden.

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Pembrolizumab	Placebo
Dauer Studienphase	N = 496	N = 498
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 564		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Datenschnitt 14.12.2020		
Median [Min; Max]	11,1 [0,0; 14,3]	11,1 [0,0; 15,4]
Mittelwert (SD)	9,0 (3,7)	9,8 (3,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	24,0 [2,5; 41,5]	23,8 [3,5; 41,4]
Mittelwert (SD)	25,1 (7,0)	24,7 (7,0)
Morbidity		
Rezidive	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	12,2 [k. A.; k. A.]	12,3 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	12,2 [k. A.; k. A.]	12,3 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (N = 488 vs. N = 496)		
b. Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder dem Datum des Datenschnitts		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie KEYNOTE 564 beträgt die mediane Behandlungsdauer zum 1. Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen ca. 11 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum 1. Datenschnitt mit etwa 24 Monaten im Interventions- und Vergleichsarm vergleichbar lang.

Auch die mediane Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30], Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS], EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ist zum 1. Datenschnitt mit jeweils etwa 12 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar lang. Somit liegen für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand im Vergleich zum Gesamtüberleben nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Keine Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für den Endpunkt Rezidive und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vor. Für letztere ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (maximal 17 Zyklen bzw. etwa 1 Jahr zuzüglich 30 Tage für UE-Erhebungen bzw. 90 Tage für SUE-Erhebungen) gekoppelt. Der Median beträgt daher geschätzt ebenfalls ca. 12 Monate und ist für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben systematisch verkürzt.

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
KEYNOTE 564 (Datenschnitt: 14.12.2020)		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	103 (20,8)	149 (29,9)
antineoplastische Folgetherapien insgesamt	76 (15,3)	112 (22,5)
Strahlentherapie	14 (2,8)	17 (3,4)
Operation	19 (3,8)	32 (6,4)
systemische Therapie	63 (12,7)	86 (17,3)
Immuncheckpoint-Inhibitor	14 (2,8)	46 (9,2)
Avelumab	2 (0,4)	2 (0,4)
Durvalumab	1 (0,2)	0 (0)
Ipilimumab	7 (1,4)	15 (3,0)
Nivolumab	9 (1,8)	33 (6,6)
Pembrolizumab	2 (0,4)	11 (2,2)
VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie	56 (11,3)	76 (15,3)
Sunitinibmalat	21 (4,2)	28 (5,6)
Cabozantinib	14 (2,8)	15 (3,0)
Pazopanib	18 (3,6)	13 (2,6)
Axitinib	8 (1,6)	20 (4,0)
Pazopanib Hydrochlorid	7 (1,4)	13 (2,6)
Cabozantinib S-malate	4 (0,8)	6 (1,2)
Lenvatinib	1 (0,2)	3 (0,6)
Bevacizumab	1 (0,2)	3 (0,6)
Tivozanib	1 (0,2)	2 (0,4)
Sorafenib	0 (0)	2 (0,4)
Sorafenib Tosylate	1 (0,2)	1 (0,2)
Temsirolimus	1 (0,2)	1 (0,2)
Epacadostat	0 (0)	1 (0,2)
Guadecitabine	1 (0,2)	0 (0)
Lenvatinib Mesylate	1 (0,2)	0 (0)
pan TIE2/VEGFR2 Kinase Inhibitoren (nicht spezifiziert)	0 (0)	1 (0,2)
Immunstimulantien	1 (0,2)	4 (0,8)
Bempegaldesleukin	0 (0)	2 (0,4)
Interferon (nicht spezifiziert)	0 (0)	1 (0,2)
Interferon alfa-2a	0 (0)	1 (0,2)
Interferon alfa-2b	1 (0,2)	0 (0)
Immunsuppressiva	3 (0,6)	4 (0,8)
Everolimus	3 (0,6)	4 (0,8)
Urogenitalsystem und Geschlechtshormone	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Art der Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
Medroxyprogesteronacetat	0 (0)	1 (0,2)
Verschiedene	0 (0)	1 (0,2)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0)	1 (0,2)

a. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Folgetherapie erhalten haben und werden in diesem Fall in übergeordneten Kategorien (z. B. Antineoplastische Therapien) nur einmal gezählt.
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIE2: Tyrosinkinase-Rezeptor Tie2; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

In der Studie KEYNOTE 564 waren Folgetherapien für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Wiederauftreten der Erkrankung ohne Einschränkungen erlaubt. Die in den beiden Behandlungsarmen der Studie KEYNOTE 564 insgesamt eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien sind in Tabelle 12 dargestellt.

Übergreifend ist anzumerken, dass Daten zur 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs gegenüber Daten zu jeglichen im Nachgang eines Rezidivs erhaltenen Folgetherapien zu bevorzugen sind, um zu beurteilen, ob die Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen bei Rezidiv eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben. Für die Daten, die der pU in Modul 4 A für den Datenschnitt vom 14.06.2021 vorlegt, ist ersichtlich, dass es sich um Angaben zur 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs handelt. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten 1. Datenschnitt geht dies aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor. Da die Angaben in Modul 4 A und die Daten aus den Studienunterlagen zu einzelnen Folgetherapien teilweise identisch sind, ist jedoch zu vermuten, dass es sich bei den in Tabelle 12 dargestellten Daten ebenfalls um die 1. Folgetherapie handelt.

Gemäß Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien gibt es für die medikamentöse Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms je nach Risikogruppe unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien mit Immuncheckpoint-, Tyrosinkinase- oder mTOR- Inhibitoren [7,8,10]. Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Therapie des fortgeschrittenen und / oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms die Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab bzw. Avelumab jeweils in Kombination mit dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor(VEGFR)-Inhibitor Axitinib [8]. Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko wird neben der Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib auch eine kombinierte Therapie mit Ipilimumab plus Nivolumab empfohlen, mit denen u. a. das Gesamtüberleben bedeutsam verbessert werden konnte [11-13]. Andere Therapien, insbesondere gegen VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapien sollen eingesetzt werden, wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann [8].

Die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien bilden den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab:

Insgesamt erhielten 112 (22,5 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt) eine Folgetherapie. 46 (9,2%) Patientinnen und Patienten erhielten eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie und 76 (15,3 %) Patientinnen und Patienten erhielten eine gegen VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie. Das entspricht 41,1% bzw. 67,9% der Patientinnen und Patienten, die mit Folgetherapien behandelt wurden [4].

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat (149 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm), bedeutet dies, dass 46 (30,9 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie behandelt wurden. Bei 76 (51 %) Patientinnen und Patienten wurde eine gegen VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie eingesetzt. Dabei ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten mehr als eine Folgetherapie bzw. eine kombinierte Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors und eines VEGF/R-Inhibitors erhalten haben können.

Aus den Angaben des Dossiers geht nicht hervor, warum nur 41,1 % bzw. 30,9 % (je nach Bezugsgröße: Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) der Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden.

Auf Basis der vorliegenden Angaben ist somit insgesamt fraglich, ob im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 die Patientinnen und Patienten eine adäquate Folgetherapie erhalten haben. Dies hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 564	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 564 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der Charakteristika, des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab gegeben. Schließlich zeige sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und mit dem FKSI-DRS
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b,c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c,d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE 564	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, Fernmetastasen sowie Tod) gemäß Einschätzung der Prüferin/ Prüfer bzw. ergänzend des BICR</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs “Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und “Progression einer Erkrankung“).</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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>												

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten RCC zusammen und dauert an bis die Patientinnen und Patienten an den Folgen der Erkrankung versterben.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [14-16]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte

Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 564 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Gemäß der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und / oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie erhalten [7,8]. Diese Empfehlungen beruhen dabei auf deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben durch eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie im Vergleich zu Sunitinib [11-13]. Auch in mehreren Nutzenbewertungen ergaben sich Vorteile im Gesamtüberleben für eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie gegenüber Sunitinib [17-19]. Entsprechend dieser Erkenntnisse sowie den Empfehlungen der Leitlinien ist unklar, warum nur 41,1 % bzw. 30,9 % (je nach Bezugsgröße: Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie bzw. mit Rezidiv) der Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt wurden.

In der Studie KEYNOTE 564 waren nach Wiederauftreten der Erkrankung Folgetherapien ohne Einschränkungen erlaubt. Allerdings bilden die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab (siehe Abschnitt I 3.2). Auf Basis der vorliegenden Angaben muss von einer unzureichenden systemischen Therapie der Patientinnen und Patienten nach Rezidiv im Vergleichsarm ausgegangen werden.

Dies ist in der vorliegenden Fragestellung – der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms – von besonderer Bedeutung: die Behandlung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie ist bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung mit einem Überlebensvorteil verbunden. Die zu beantwortende Fragestellung ist daher, ob das Gesamtüberleben verbessert wird, wenn als krankheitsfrei geltende Patientinnen und Patienten die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt dass wie bisher eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie erst nach dem Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird [20]. So wird auch in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 564 die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in die adjuvante Behandlungssituation zeitlich vorgezogen. Aufgrund der unzureichenden Behandlung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 kann diese Fragestellung jedoch nicht beantwortet werden.

In der vorliegenden Situation ist unklar, ob der in der Studie KEYNOTE 564 beobachtete Effekt im Gesamtüberleben bei adäquater Verwendung einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie in der Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs weiterhin bestünde. Aus diesem

Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564 nicht interpretierbar.

Rezidive

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

Für die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben definiert der pU verschiedene Analysen. Diese unterscheiden sich u. a. darin, auf wessen Beurteilung die Einschätzung der Tumorfreiheit zu Studienbeginn sowie des Auftretens eines Ereignisses im Verlauf der Studie beruht. Der pU legt verschiedene Analysen darunter mehrere Sensitivitätsanalysen vor. Von diesen werden die folgenden 3 Analysen in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

- Krankheitsfreies Überleben gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes: In dieser Analyse wurden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, für die nach Einschätzung der Prüffärztin/ des Prüfarztes zu Baseline eine Tumorfreiheit festgestellt wurde. Die Einschätzung erfolgte auf Basis klinischer, pathologischer und radiologischer Untersuchungen, wobei letztere zwingend erforderlich waren. Das Auftreten eines Rezidivs im Studienverlauf wurde auf die gleiche Weise bestimmt. Die Einschätzung der Prüffärzte war maßgeblich für die Entscheidung zum Therapieabbruch (und bestimmte somit das Ende der bildgebenden Untersuchungen), die Einschätzung des BICR wurde für diese Entscheidung nicht abgewartet.
- Krankheitsfreies Überleben gemäß BICR: In dieser vom pU als Sensitivitätsanalyse 3 bezeichneten Analyse wurden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, die gemäß der Beurteilung des BICR tumorfrei waren und bei denen im Studienverlauf ein Rezidiv auftrat. Die Einschätzung erfolgte auf Grundlage der radiologischen Untersuchungen zu Baseline. Patientinnen und Patienten, die entsprechend der Bildgebung zu Studienbeginn gemäß BICR entgegen der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes nicht tumorfrei waren, wurden in der Analyse zu Baseline zensiert. Im Studienverlauf wurde die Erhebung der Rezidive (mittels Bildgebung) beendet, sobald die Prüffärztinnen und Prüffärzte ein Rezidiv detektierten. Für den Fall, dass das BICR im Nachgang zu der abweichenden Einschätzung kam, dass aus ihrer Sicht noch kein Rezidiv vorlag, lagen dem BICR im Anschluss somit keine weiteren Scans vor, um ein Rezidiv (gemäß BICR) festzustellen. Für die Analyse Krankheitsfreies Überleben gemäß BICR wurden diese Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten BICR Beurteilung zensiert.
- Ereignisfreies Überleben gemäß BICR: in dieser Analyse werden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, d. h. auch die Patientinnen und Patienten, die gemäß der Beurteilung des BICR zu Studienbeginn nicht tumorfrei waren und bei denen im Studienverlauf ein

Progress auftrat. Für die Erhebung im Studienverlauf gelten die oben aufgeführten Beschreibungen (zum Krankheitsfreien Überleben gemäß BICR).

Die Unterschiede zwischen den Operationalisierungen betreffen die Einschätzung der Tumorfreiheit zu Studienbeginn und des Auftretens eines Rezidivs im Studienverlauf.

So wichen die Beurteilungen durch die Prüferin/den Prüfer bzw. des BICRs insofern voneinander ab, als das BICR im Interventionsarm 3,8 % der Patientinnen und Patienten und 5,8 % im Vergleichsarm zu Studienbeginn entgegen der prüferischen Einschätzung als nicht tumorfrei einstuft. Weiterhin bestehen Unterschiede in der Einschätzung, ob im Studienverlauf Rezidive auftraten. Die prüferische Einschätzung, dass ein Rezidiv aufgetreten ist, stimmt für den Interventionsarm zu 18,4 % und für den Vergleichsarm für 13,4 % der Patientinnen und Patienten nicht mit der Beurteilung durch das BICR überein. Die EMA-Guideline thematisiert den erhöhten Detection-Bias bei der Beurteilung durch die Prüferin/den Prüfer, wenn bekannt oder (wie im vorliegenden Fall) trotz Verblindung für die Prüferin/den Prüfer aufgrund des Toxizitätsprofils erkennbar ist, welcher Behandlungsgruppe ein Patient/eine Patientin zugeordnet ist und dies die Erhebung beeinflusst [21]. Methodisch ist die BICR-Analyse somit den Beurteilungen durch die Prüferin / den Prüfer überlegen, die Umsetzung dieser Analyse in der Studie KEYNOTE 564 weist jedoch Schwächen auf (siehe oben): so wurde die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet, sobald die Prüferinnen und Prüfer ein Rezidiv detektierten.

Im European public Assessment Report (EPAR) der EMA wird darauf hingewiesen, dass der pU seinerseits zu einem früheren Zeitpunkt die Einschätzung gemäß BICR als primären Endpunkt geplant hatte [10]. Das typische Toxizitätsprofil von Pembrolizumab könne zu einer potenziellen Beeinflussung der Prüferin oder des Prüfers in Bezug auf deren Beurteilungen führen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für alle 3 Operationalisierungen dargestellt, dabei die BICR-Analysen ergänzend.

Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [22]. Angaben hierzu legt der pU nicht vor. In der vorliegenden Situation wird aufgrund der zwischen den beiden Studienarmen vergleichbaren Behandlungsdauern (siehe Tabelle 11) jedoch davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ebenfalls vergleichbar sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der

vorliegenden Bewertung die Auswertungen des relativen Risikos für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUE ^s ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b,c}	Weitere spezifische UE ^s ^d
KEYNOTE 564	N	- ^e	H ^f	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^g	H ^g	N ⁱ	H ^g	H ^g	H ^g

a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, Fernmetastasen sowie Tod) gemäß Einschätzung der Prüffärztin/ Prüffarzt bzw. ergänzend gemäß des BICR (siehe Abschnitt I 4.1)

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs).

e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

f. gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes; aufgrund des typischen Toxizitätsprofils von Pembrolizumab ist eine potenzielle Beeinflussung bei der Einschätzung des Rezidivstatus möglich. Für die ergänzend dargestellten Auswertungen gemäß BICR liegen jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und damit ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (siehe Abschnitt I 4.1).

g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

h. hoher Anteil an Patienten (> 10 %), die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, sowie im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen

i. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt. Die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da aufgrund des typischen Toxizitätsprofils von Pembrolizumab eine potenzielle Beeinflussung bei der Einschätzung des Rezidivstatus durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt möglich ist. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FCSI-DRS und EQ-5D VAS, haben wegen eines hohen, in der Auswertung nicht berücksichtigten Anteils an Patientinnen und Patienten (> 10 %), sowie im Studienverlauf abnehmenden Rücklaufs von Fragebogen als ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Alle Ergebnisse zu weiteren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Bei diesen Endpunkten liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Einschätzung der Aussagesicherheit zu immunvermittelten UEs

Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts liegt für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 564 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor (siehe nachfolgender Abschnitt).

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz (MD) eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu

Berechnungen vor, die er mit Hedges'g bezeichnet. Dabei hat der pU nicht beschrieben, wodurch die in der herkömmlichen Formel von Hedges'g enthaltene gepoolte Standardabweichung geschätzt wurde. Somit wurden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine SMD unter Verwendung der aus der Auswertung eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) geschätzten MD, dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie der jeweiligen Stichprobengröße bestimmt. Es ergaben sich abweichende Ergebnisse zur Berechnung des pU. Daher werden für die Bewertung die eigenen Berechnungen herangezogen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 564 (1 Datenschnitt: 14.12.2020)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^b				
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate (Prüfärztin bzw. Prüfarzt) ^c	496	– 109 (22,0)	498	– 151 (30,3)	RR: 0,72 [0,59; 0,897]; 0,003 ^d
Lokalrezidiv	496	– 16 (3,2)	498	– 30 (6,0)	–
Fernmetastasen	496	– 87 (17,5)	498	– 119 (23,9)	–
Tod	496	– 6 (1,2)	498	– 2 (0,4)	–
krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	496	n. e. 109 (22,0)	498	n. e. 151 (30,3)	0,68 [0,53; 0,87]; 0,002
ergänzende Darstellung:					
Rezidivrate ^{e,c} (BICR)	477 ^f	– 101 (21,2 ^f)	469 ^f	– 129 (26,0 ^f)	RR: 0,77 [0,61; 0,97]; 0,024 ^d
krankheitsfreies Überleben ^e (BICR)	496	n. e. 101 (20,4)	498	n. e. 129 (25,9)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019 ^g
Ereignisrate (BICR Rezidiv-/Progressionsrate) ^{e,h}	496 ^f	– 116 (23,4)	498 ^f	– 155 (31,1)	RR: 0,75 [0,61; 0,92]; 0,006 ^d
Rezidiv		95 (19,2)		128 (25,7)	–
Progression		14 (2,8)		25 (5,0)	–
Tod		7 (1,4)		2 (0,4)	–
ereignisfreies Überleben (BICR) ^h	496	n. e. 116 (23,4)	498	n. e. 155 (31,1)	0,71 [0,55; 0,90]; 0,005 ^g

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. Wenn nicht anders angegeben Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zugehörigem, 2-seitigem Wald-Test, stratifiziert nach Metastasenstatus (M1 NED vs. M0). Innerhalb von M0 wird zusätzlich stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA).</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Rezidivrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet</p> <p>d. RR, KI, p-Wert: eigene Berechnungen; KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [23]</p> <p>e. Zensierung zu Baseline von Patientinnen und Patienten, die gemäß BICR- Einschätzung zu Baseline nicht tumorfrei waren</p> <p>f. eigene Berechnungen</p> <p>g. p-Wert: eigene Berechnungen aus Angaben des pU zu einseitigem Log-Rank-Test</p> <p>h. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben basiert auf den Bewertungen eines BICR. Er umfasst die Ereignisse Rezidiv (lokales Rezidiv oder Fernmetastasen) bei zu Baseline tumorfreien Patientinnen und Patienten oder Krankheitsprogression bei Patientinnen und Patienten, die zu Baseline zwar durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt, nicht aber durch das BICR als tumorfrei eingeschätzt wurden oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des Krankheitsstatus zu Baseline erfolgte auf Grundlage von Baseline Scans.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NED: ohne Anzeichen einer Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)							
Morbidity							
FKSI-DRS ^d	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	-0,68 [-1,06; -0,30]; k. A. SMD ^e : -0,24 [-0,37; -0,10]
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) ^f							
Erschöpfung	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)	2,59 [0,71; 4,47]; k. A. SMD ^e : 0,18 [0,05; 0,32]
Übelkeit und Erbrechen	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)	1,23 [0,30; 2,15]; k. A. SMD ^e : 0,18 [0,04; 0,31]
Schmerzen	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)	1,24 [-0,71; 3,20]; k. A.
Dyspnoe	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)	2,51 [0,65; 4,38]; k. A. SMD ^e : 0,18 [0,05; 0,31]
Schlaflosigkeit	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)	1,71 [-0,64; 4,06]; k. A.
Appetitverlust	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)	3,05 [1,51; 4,60]; k. A. SMD ^e : 0,26 [0,13; 0,40]
Verstopfung	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)	0,27 [-1,48; 2,01]; k. A.
Diarrhö	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)	0,60 [-1,01; 2,22]; k. A.

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
Gesundheitszustand							
EQ-5D-5L VAS ^d	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	-1,08 [-2,47; 0,30]; k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheits- status	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	-3,45 [-5,20; -1,69]; k. A. SMD ^e : -0,26 [-0,39; -0,13]
körperliche Funktion	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	-1,46 [-2,73; -0,18]; k. A. SMD ^e : -0,15 [-0,29; -0,02]
Rollenfunktion	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	-2,31 [-4,22; -0,39]; k. A. SMD ^e : -0,16 [-0,29; -0,03]
emotionale Funktion	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	-2,11 [-3,86; -0,37]; k. A. SMD ^e : -0,16 [-0,29; -0,03]
kognitive Funktion	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	-1,83 [-3,46; -0,19]; k. A. SMD ^e : -0,15 [-0,28; -0,02]
soziale Funktion	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	-3,33 [-5,17; -1,50]; k. A. SMD ^e : -0,24 [-0,37; -0,11]

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo
	Endpunktkategorie						
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Behandlungsgruppe, Metastasenstatus (M1 NED vs. M0), Wert zu Studienbeginn und Visiten als Kovariablen. Innerhalb von M0 wird stratifiziert nach ECOG (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA).</p> <p>c. Laut Studienunterlagen plant der pU die Auswertung der PRO-Endpunkte mittels des cLDA-Modells. In seiner Dossierbewertung legt der pU Ergebnisse aus einem MMRM vor. Beide Modelle beinhalten identische Kovariablen. Für den Teil der Auswertungen war ein Abgleich der Ergebnisse des cLDA-Modells und des MMRM möglich. Es ergab sich zwischen beiden Analysearten kein für die Ableitung des Zusatznutzens relevanter Unterschied. Damit bleibt für die Nutzenbewertung das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus 0 bis 100, EQ- 5D VAS 0 bis 100, FKSI-DRS 0 bis 36).</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf MD und KI des MMRM</p> <p>f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>cDLA: Constrained longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms;</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NED: Ohne Anzeichen einer Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 564 (1 Datenschnitt: 14.12.2020)					
Nebenwirkungen					
UEs ^b (ergänzend dargestellt)	488	470 (96,3)	496	452 (91,1)	–
SUEs ^b	488	100 (20,5)	496	56 (11,3)	1,81 [1,34; 2,46]; < 0,001
schwere UEs ^{b,c}	488	158 (32,4)	496	88 (17,7)	1,82 [1,45; 2,29]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^b	488	101 (20,7)	496	10 (2,0)	10,27 [5,43; 19,42]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^d	488	173 (35,5)	496	34 (6,9)	–
immunvermittelte SUEs ^d	488	41 (8,4)	496	1 (0,2)	41,67 [5,75; 301,75]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^d	488	44 (9,0)	496	3 (0,6)	14,91 [4,66; 47,69]; < 0,001
endokrine Erkrankungen (schweres UE, SOC)	488	12 (2,5)	496	1 (0,2)	12,20 [1,59; 93,44]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schweres UE, SOC)	488	10 (2,0)	496	2 (0,4)	5,08 [1,12; 23,07]; 0,019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE, SOC)	488	23 (4,7)	496	9 (1,8)	2,60 [1,21; 5,56]; 0,010
Untersuchungen (schweres UE, SOC) ^e	488	27 (5,5)	496	4 (0,8)	6,86 [2,42; 19,46]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schweres UE, SOC)	488	26 (5,3)	496	14 (2,8)	1,89 [1,00; 3,57]; 0,047
<p>a. RR, KI, p-Wert: eigene Berechnungen; KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).</p> <p>e. Ein wesentlich zugrunde liegendes Ereignis ist Alaninaminotransferase erhöht</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Wie in Abschnitt I 4.2 beschrieben, liegt aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts der Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs in der Studie KEYNOTE 564 trotz des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eine hohe Ergebnissicherheit vor. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für diese Endpunkte maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bzw. für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Symptomatik

FKSI-DRS

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FKSI-DRS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-C30

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts dieser Endpunkte, liegt in der Studie KEYNOTE 564 trotz des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eine hohe Ergebnissicherheit vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

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

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für den Endpunkt DFS.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 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 den 1. Datenschnitt liegen in den Studienunterlagen insgesamt keine vollständigen Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte bzw. relevanten Subgruppenmerkmale (Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere [M0 vs. M1 NED]) vor. Für die Nutzenbewertung werden daher insgesamt keine Subgruppenanalysen herangezogen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 564 Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch der Therapie erfolgte. Hier zeigt sich, dass bei etwa 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein schwerwiegendes Ereignis vorlag. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer^c		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive		
Rezidivrate	22% vs. 30,3% RR: 0,72 [0,59; 0,897]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,68 [0,53; 0,87]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Symptomatik		
FKSI-DRS	mittlere Veränderung: -1,26 vs. -0,58 MD: -0,68 [-1,06; -0,30]; p-Wert: k. A. SMD: -0,24 [-0,37; -0,10] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Erschöpfung	mittlere Veränderung: 6,45 vs. 3,86 MD: 2,59 [0,71; 4,47]; p-Wert: k. A. SMD: 0,18 [0,05; 0,32] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	mittlere Veränderung: 2,12 vs. 0,90 MD: 1,23 [0,30; 2,15]; p-Wert: k. A. SMD: 0,18 [0,04; 0,31] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	mittlere Veränderung: 3,48 vs. 2,24 MD: 1,24 [-0,71; 3,20] p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	mittlere Veränderung: 5,37 vs. 2,86 MD: 2,51 [0,65; 4,38]; p-Wert: k. A. SMD: 0,18 [0,05; 0,31] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schlaflosigkeit	mittlere Veränderung: 3,54 vs. 1,82 MD: 1,71 [-0,64; 4,06]; p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	mittlere Veränderung: 2,77 vs. -0,28 MD: 3,05 [1,51; 4,60]; p-Wert: k. A. SMD: 0,26 [0,13; 0,40] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	mittlere Veränderung: 0,95 vs. 0,69 MD: 0,27 [-1,48; 2,01]; p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	mittlere Veränderung: 3,97 vs. 3,37 MD: 0,60 [-1,01; 2,22] p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Veränderung: -3,52 vs. -2,44 MD: -1,08 [-2,47; 0,30]; p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	mittlere Veränderung: -5,52 vs. -2,07 MD: -3,45 [-5,20; -1,69]; p-Wert: k. A. SMD: -0,26 [-0,39; -0,13] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	mittlere Veränderung: -2,91 vs. -1,45 MD: -1,46 [-2,73; -0,18]; p-Wert: k. A. SMD: -0,15 [-0,29; -0,02] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: -4,42 vs. -2,11 MD: -2,31 [-4,22; -0,39]; p-Wert: k. A. SMD: -0,16 [-0,29; -0,03] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	mittlere Veränderung: -3,10 vs. -0,99 MD: -2,11 [-3,86; -0,37]; p-Wert: k. A. SMD: -0,16 [-0,29; -0,03] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
kognitive Funktion	mittlere Veränderung: -4,55 vs. -2,72 MD: -1,83 [-3,46; -0,19]; p-Wert: k. A. SMD: -0,15 [-0,28; -0,02] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	mittlere Veränderung: -4,34 vs. -1,01 MD: -3,33 [-5,17; -1,50]; p-Wert: k. A. SMD: -0,24 [-0,37; -0,11] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	20,5% vs. 11,3% RR: 1,81 [1,342; 2,46] RR: 0,55 [0,41; 0,745] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	32,4 % vs. 17,7 % RR: 1,82 [1,45; 2,29] RR: 0,55 [0,44; 0,69] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	20,7 % vs. 2,0 % RR: 10,27 [5,43; 19,42] RR: 0,10 [0,05; 0,18] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte SUEs	8,4 % vs. 0,2 % RR: 41,67 [5,75; 301,75] RR: 0,02 [0,003; 0,17] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5%, höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	9,0 % vs. 0,6 % RR: 14,91 [4,66; 47,69]; RR: 0,07 [0,02; 0,21] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
endokrine Erkrankungen (schwere UEs)	2,5 % vs. 0,2 % RR: 12,20 [1,59; 93,44] RR: 0,08 [0,01; 0,63] ^f ; P = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5% höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schweres UE)	2,0 % vs. 0,4 % RR: 5,08 [1,12; 23,07] RR: 0,20 [0,04; 0,89] ^f ; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	4,7 % vs. 1,8 % RR: 2,60 [1,21; 5,56] RR: 0,38 [0,18; 0,83] ^f ; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (schwere UEs)	5,5 % vs. 0,8 % RR: 6,86 [2,42; 19,46] RR: 0,15 [0,05; 0,41] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	5,3 % vs. 2,8 % RR: 1,89 [1,00; 3,57] RR: 0,53 [0,28; 1,00] ^f ; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. Der Endpunkt Rezidive wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs, dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Studienende oder bis zum Tod jeglicher Ursache beobachtet. d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>		

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI _u : untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen 	
Verkürzte Beobachtungsdauer	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ darin enthalten <ul style="list-style-type: none"> - immunvermittelte SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ darin enthalten <ul style="list-style-type: none"> - immunvermittelte schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich - Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich - endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich
Es liegen keine geeigneten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben und keine vollständigen Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte bzw. relevanten Subgruppenmerkmale vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Des Weiteren zeigen sich für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für und Hinweise auf einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichen Ausmaß.

Für die weiteren patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Dabei ist anzumerken, dass für den 1.Datenschnitt keine geeigneten Daten zum Endpunkt

Gesamtüberleben und insgesamt keine vollständigen Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte bzw. relevanten Subgruppenmerkmale vorliegen. Die negativen Effekte stellen den Vorteil bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms ^b mit erhöhtem ^c Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie KEYNOTE 564 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. definiert als intermediär-hohes Risiko oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED); Die verschiedenen Risikokategorien waren definiert anhand des pathologischen Tumorknoten-Metastasen- und Fuhrman-Grading-Status. Ein intermediär-hohes Risiko war definiert als pT2 mit Grad 4 oder sarkomatoiden Merkmalen oder als pT3 jeglichen Grades; jeweils ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) und ohne Fernmetastasen (M0). Ein hohes Risiko war definiert als pT4 jeglichen Grades mit N0 und M0 oder als pT jeglichen Stadiums, mit jeglichem Grad und mit Lymphknotenbeteiligung (N1) und M0. Ein M1-NED-RCC Status umfasste Patientinnen und Patienten, bei denen solide, isolierte Weichteilmetastasen vorlagen, die entweder zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie (metachron) vollständig reseziert werden konnten.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NED: Status ohne Anzeichen einer Erkrankung; pT: histopathologisches Primärtumorstadium; RCC: Nierenzellkarzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

I 6 Literatur

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

1. Merck. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
2. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564) [online]. 2017 [Zugriff: 08.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75.
3. Merck Sharp & Dohme. Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564) [online]. 2021 [Zugriff: 08.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334>.
4. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 385(8): 683-694. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.
5. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Mai 2022 [online]. [Zugriff: 22.06.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines#section2>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0) [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2021-12.pdf.
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6(7): 655-663. <https://dx.doi.org/10.1097/00000478-198210000-00007>.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer (Version 4.2022). 2021.

11. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103-1115.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277-1290.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
13. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116-1127.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
14. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah A-O et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Network Open* 2021; 4(4): e218084-e218084.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
15. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol* 2022; 24: 101505.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
16. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall Survival As the Outcome for Randomized Clinical Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.34.6056>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-99_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-95_Avelumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-11_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open* 2021; 6(3): 100117.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100117>.

21. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2013 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[ConditionSearch] (renal cell carcinoma OR kidney cancer)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((renal cell carcinoma) OR (kidney cancer)) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(renal* OR kidney*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Rezidive

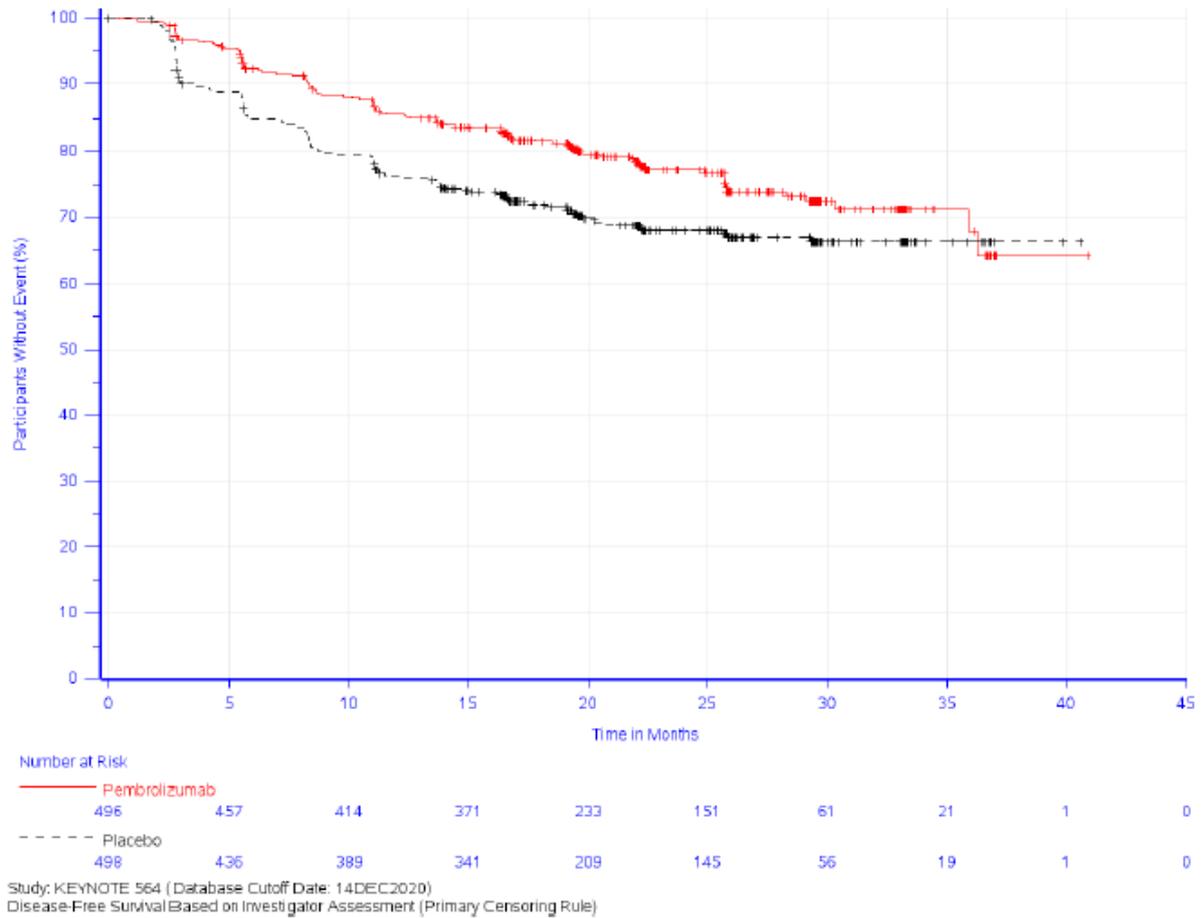
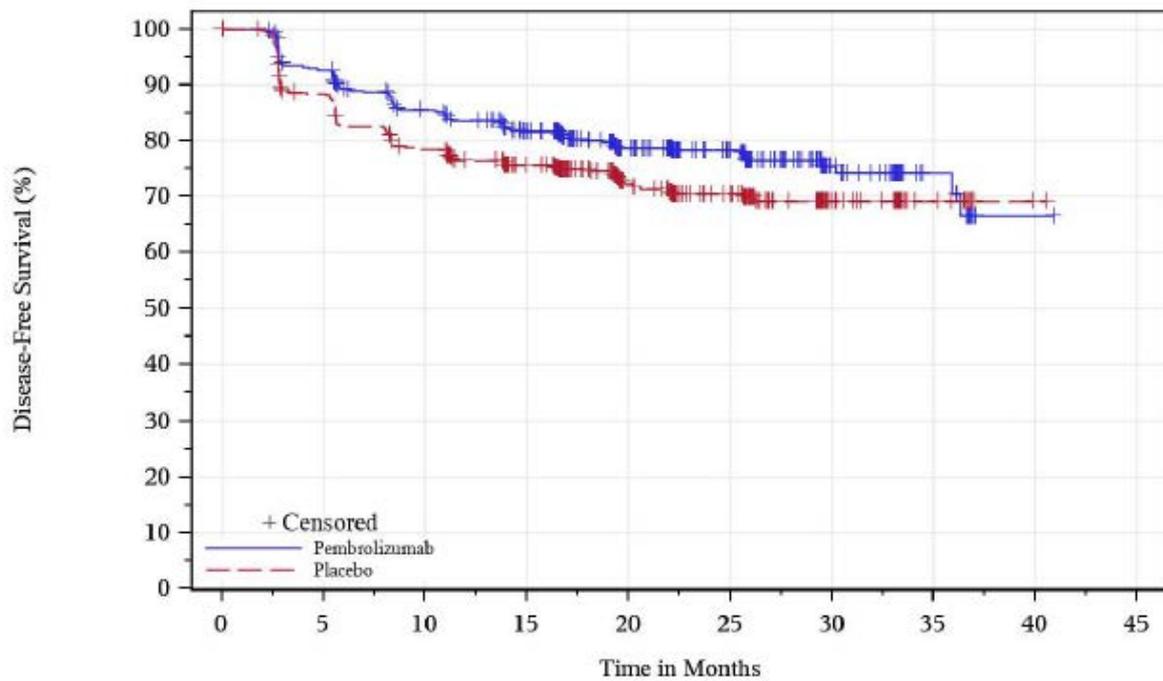


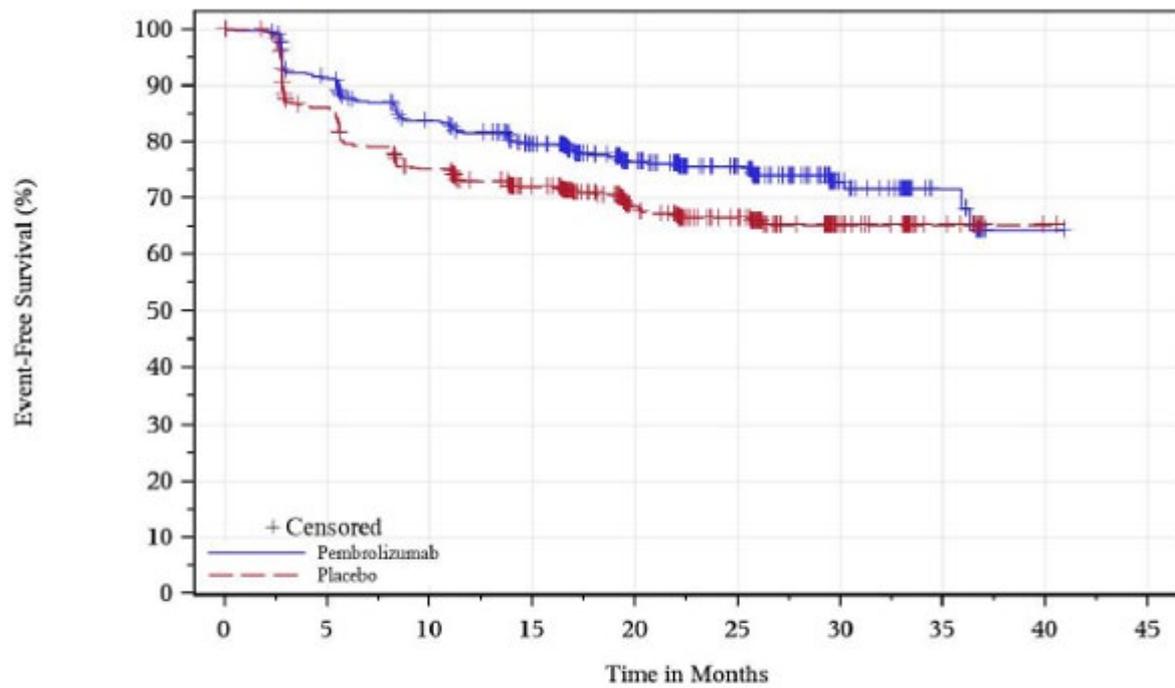
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020)



At Risk

Pembrolizumab	496	426	380	339	214	141	57	20	1	0
Placebo	498	404	354	310	189	130	52	16	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020)



At Risk

Pembrolizumab	496	435	386	343	216	142	58	20	1	0
Placebo	498	417	358	312	189	130	52	16	1	0

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 1. Datenschnitt (14.12.2020)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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 10 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.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate UEs^c	470 (96,3)	452 (91,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (7,8)	31 (6,3)
Anaemie	20 (4,1)	18 (3,6)
Herzerkrankungen	22 (4,5)	18 (3,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (4,7)	20 (4,0)
Vertigo	9 (1,8)	11 (2,2)
Endokrine Erkrankungen	132 (27,0)	21 (4,2)
Nebenniereninsuffizienz	10 (2,0)	1 (0,2)
Hyperthyreose	58 (11,9)	1 (0,2)
Hypothyreose	103 (21,1)	18 (3,6)
Augenerkrankungen	39 (8,0)	36 (7,3)
Sehen verschwommen	10 (2,0)	6 (1,2)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	262 (53,7)	227 (45,8)
Bauch aufgetrieben	10 (2,0)	5 (1,0)
Abdominalschmerz	37 (7,6)	40 (8,1)
Schmerzen Unterbauch	6 (1,2)	10 (2,0)
Schmerzen Oberbauch	14 (2,9)	18 (3,6)
Verstopfung	35 (7,2)	40 (8,1)
Diarrhoe	124 (25,4)	111 (22,4)
Mundtrockenheit	33 (6,8)	5 (1,0)
Dyspepsie	22 (4,5)	12 (2,4)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	13 (2,7)	14 (2,8)
Uebelkeit	80 (16,4)	48 (9,7)
Stomatitis	11 (2,3)	7 (1,4)
Erbrechen	41 (8,4)	28 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	251 (51,4)	214 (43,1)
Asthenie	50 (10,2)	36 (7,3)
Brustkorbschmerz	7 (1,4)	12 (2,4)
Schuettelfrost	13 (2,7)	11 (2,2)
Erschöpfung	145 (29,7)	120 (24,2)
Grippeähnliche Erkrankung	26 (5,3)	21 (4,2)
Oedem	11 (2,3)	1 (0,2)
Oedem peripher	21 (4,3)	27 (5,4)
Fieber	31 (6,4)	23 (4,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (5,1)	10 (2,0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (3,1)	10 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	215 (44,1)	182 (36,7)
Bronchitis	13 (2,7)	9 (1,8)
Grippe	18 (3,7)	11 (2,2)
Infektion der unteren Atemwege	11 (2,3)	5 (1,0)
Nasopharyngitis	28 (5,7)	42 (8,5)
Pneumonie	10 (2,0)	6 (1,2)
Rhinitis	11 (2,3)	10 (2,0)
Sinusitis	16 (3,3)	6 (1,2)
Infektion der oberen Atemwege	27 (5,5)	24 (4,8)
Harnwegsinfektion	30 (6,1)	22 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (9,2)	62 (12,5)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Untersuchungen	162 (33,2)	115 (23,2)
Alaninaminotransferase erhöht	35 (7,2)	17 (3,4)
Aspartataminotransferase erhöht	36 (7,4)	10 (2,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (2,7)	3 (0,6)
Kreatinin im Blut erhöht	50 (10,2)	42 (8,5)
Thyreotropin im Blut erhöht	12 (2,5)	5 (1,0)
Gewicht erniedrigt	16 (3,3)	6 (1,2)
Gewicht erhöht	22 (4,5)	22 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	116 (23,8)	100 (20,2)
Appetit vermindert	35 (7,2)	10 (2,0)
Hyperglykaemie	28 (5,7)	17 (3,4)
Hyperkaliaemie	12 (2,5)	16 (3,2)
Hyperurikaemie	11 (2,3)	12 (2,4)
Hypophosphataemie	9 (1,8)	13 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	231 (47,3)	207 (41,7)
Arthralgie	108 (22,1)	93 (18,8)
Arthritis	10 (2,0)	7 (1,4)
Rueckenschmerzen	49 (10,0)	64 (12,9)
Flankenschmerz	14 (2,9)	22 (4,4)
Muskelspasmen	17 (3,5)	17 (3,4)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	5 (1,0)	12 (2,4)
Myalgie	46 (9,4)	32 (6,5)
Nackenschmerzen	3 (0,6)	22 (4,4)
Schmerz in einer Extremitaet	35 (7,2)	25 (5,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (2,5)	19 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	153 (31,4)	123 (24,8)
Schwindelgefuehl	39 (8,0)	27 (5,4)
Dysgeusie	13 (2,7)	6 (1,2)
Kopfschmerzen	69 (14,1)	62 (12,5)
Paraesthesie	17 (3,5)	8 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	53 (10,9)	55 (11,1)
Angst	12 (2,5)	15 (3,0)
Depression	13 (2,7)	11 (2,2)
Schlaflosigkeit	26 (5,3)	29 (5,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	65 (13,3)	52 (10,5)
Haematurie	14 (2,9)	11 (2,2)
Pollakisurie	8 (1,6)	10 (2,0)
Proteinurie	11 (2,3)	4 (0,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	26 (5,3)	16 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	159 (32,6)	124 (25,0)
Husten	76 (15,6)	50 (10,1)
Dyspnoe	31 (6,4)	27 (5,4)
Nasenverstopfung	11 (2,3)	16 (3,2)
Schmerzen im Oropharynx	20 (4,1)	20 (4,0)
Husten mit Auswurf	8 (1,6)	11 (2,2)
Rhinorrhoe	14 (2,9)	13 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	251 (51,4)	163(32,9)
Dermatitis	11 (2,3)	4 (0,8)
Trockene Haut	26 (5,3)	22 (4,4)
Juckreiz	111 (22,7)	65 (13,1)
Ausschlag	98 (20,1)	53 (10,7)
Ausschlag makulo-papuloes	20 (4,1)	9 (1,8)
Ausschlag mit Juckreiz	13 (2,7)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen	62 (12,7)	54 (10,9)
Hitzewallung	11 (2,3)	3 (0,6)
Hypertonie	38 (7,8)	39 (7,9)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (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 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate SUEs^c	100 (20,5)	56 (11,3)
Herzerkrankungen	10 (2,0)	5 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	13 (2,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	6 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,3)	12 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (3,1)	2 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,0)	10 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (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 24: Häufige schwere UEs^a(CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	158 (32,4)	88 (17,7)
Herzerkrankungen	11 (2,3)	5 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (4,7)	9 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (4,5)	15 (3,0)
Untersuchungen	27 (5,5)	4 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (2,3)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (5,3)	14 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (2,0)	5 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,0)	7 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,0)	8 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,3)	4 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (2,0)	2 (0,4)
Gefäßerkrankungen	18 (3,7)	15 (3,0)
Hypertonie	14 (2,9)	13 (2,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (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; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	101 (20,7)	10 (2,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,4)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (0,4)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	5 (1,0)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	2 (0,4)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Pleuroperikarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	11 (2,3)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	5 (1,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,4)	0 (0,0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Augenlidptosis	1 (0,2)	0 (0,0)
Netzhautablosung	0 (0,0)	1 (0,2)
Sehverschlechterung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (2,5)	0 (0,0)
Kolitis	5 (1,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	3 (0,6)	0 (0,0)
Divertikel	1 (0,2)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	1 (0,2)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,6)	1 (0,2)
Erschöpfung	1 (0,2)	0 (0,0)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Multiorganversagen	1 (0,2)	0 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0,0)	1 (0,2)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (0,8)	2 (0,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis alkoholisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Lebertoxizitaet	0 (0,0)	1 (0,2)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (0,8)	0 (0,0)
Sarkoidose	3 (0,6)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (0,8)	0 (0,0)
Pneumonie	3 (0,6)	0 (0,0)
Anorektalinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (0,2)
Multiple Verletzungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Untersuchungen	16 (3,3)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhoecht	8 (1,6)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoecht	4 (0,8)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhoecht	4 (0,8)	0 (0,0)
Amylase erhoecht	1 (0,2)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	1 (0,2)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	1 (0,2)	0 (0,0)
Thyroxin erhoecht	1 (0,2)	0 (0,0)
Transaminasen erhoecht	1 (0,2)	0 (0,0)
Trijodthyronin erhoecht	1 (0,2)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (1,4)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	3 (0,6)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	2 (0,4)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	2 (0,4)	0 (0,0)
Eingeschraenkte Glukosetoleranz	1 (0,2)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (1,6)	1 (0,2)
Arthralgie	2 (0,4)	1 (0,2)
Arthritis	3 (0,6)	0 (0,0)
Sjogren Syndrom	2 (0,4)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0,0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (0,6)	2 (0,4)
Gutartige Neubildung der Lunge	1 (0,2)	0 (0,0)
Melanom der Aderhaut	0 (0,0)	1 (0,2)
Neubildung des Kolons	0 (0,0)	1 (0,2)
Neuroendokriner Tumor	1 (0,2)	0 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,2)	1 (0,2)
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,2)
Kleinhirnschämie	1 (0,2)	0 (0,0)
Kleinhirnsyndrom	1 (0,2)	0 (0,0)
Zerebrale Ischaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Verlust des Bewusstseins	1 (0,2)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Polyneuropathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (1,8)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	4 (0,8)	0 (0,0)
Nephritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Hydronephrose	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (1,6)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (0,4)	0 (0,0)
Asthma	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (1,0)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (0,6)	0 (0,0)
Lichen planus	1 (0,2)	0 (0,0)
Lichenifikation	1 (0,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Essentielle Hypertonie	1 (0,2)	0 (0,0)

a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen
b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (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; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter UEs– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Kategorie^a PT		
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	173 (35,5)	34 (6,9)
Adrenal Insufficiency	10 (2,0)	1 (0,2)
Adrenal Insufficiency	10 (2,0)	1 (0,2)
Colitis	8 (1,6)	1 (0,2)
Colitis	7 (1,4)	1 (0,2)
Enterocolitis	1 (0,2)	0 (0)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	5 (1,0)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	3 (0,6)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Hyperthyroidism	58 (11,9)	1 (0,2)
Hyperthyroidism	58 (11,9)	1 (0,2)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0)
Hypothyroidism	103 (21,1)	18 (3,6)
Hypothyroidism	103 (21,1)	18 (3,6)
Infusion Reactions	7 (1,4)	5 (1,0)
Drug hypersensitivity	0 (0)	1 (0,2)
Hypersensitivity	2 (0,4)	0 (0)
Infusion related reaction	5 (1,0)	4 (0,8)
Myasthenic Syndrome	3 (0,6)	0 (0)
Myasthenia gravis	2 (0,4)	0 (0)
Myasthenic syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	2 (0,4)	1 (0,2)
Myositis	2 (0,4)	1 (0,2)
Nephritis	3 (0,6)	0 (0)
Nephritis	2 (0,4)	0 (0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter UEs– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
Kategorie^a		
PT		
Pneumonitis	11 (2,3)	5 (1,0)
Immune-mediated pneumonitis	2 (0,4)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	8 (1,6)	5 (1,0)
Sarcoidosis	4 (0,8)	0 (0)
Sarcoidosis	4 (0,8)	0 (0)
Severe Skin Reactions	8 (1,6)	2 (0,4)
Lichen planus	1 (0,2)	0 (0)
Pruritus	1 (0,2)	0 (0)
Rash	4 (0,8)	2 (0,4)
Rash maculo-papular	2 (0,4)	0 (0)
Stevens-Johnson syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Thyroiditis	6 (1,2)	1 (0,2)
Autoimmune thyroiditis	1 (0,2)	0 (0)
Thyroiditis	5 (1,0)	1 (0,2)
Type 1 Diabetes Mellitus	9 (1,8)	0 (0)
Diabetic ketoacidosis	5 (1,0)	0 (0)
Type 1 diabetes mellitus	5 (1,0)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	1 (0,2)
Uveitis	0 (0)	1 (0,2)
Vasculitis	2 (0,4)	0 (0)
Giant cell arteritis	1 (0,2)	0 (0)
Vasculitis	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; Kategorie/PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 (Studienbericht) übernommen		
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; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	41 (8,4)	1 (0,2)
Adrenal Insufficiency	6 (1,2)	0 (0)
Colitis	6 (1,2)	1 (0,2)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	3 (0,6)	0 (0)
Hyperthyroidism	2 (0,4)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,2)	0 (0)
Infusion Reactions	1 (0,2)	0 (0)
Myasthenic Syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	5 (1,0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	2 (0,4)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Type 1 Diabetes Mellitus	9 (1,8)	0 (0)
Vasculitis	2 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 (Studienbericht) übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Kategorien immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 488	Placebo N = 496
KEYNOTE 564 (1. Datenschnitt: 14.12.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	44 (9,0)	3 (0,6)
Adrenal Insufficiency	6 (1,2)	1 (0,2)
Colitis	5 (1,0)	0 (0)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	4 (0,8)	0 (0)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0)
Hypothyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Infusion Reactions	2 (0,4)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	4 (0,8)	0 (0)
Severe Skin Reactions	8 (1,6)	2 (0,4)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Type 1 Diabetes Mellitus	9 (1,8)	0 (0)
Vasculitis	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 (Studienbericht) übernommen		
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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E 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 empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

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. Der Patientenpass 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 (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) 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.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms oder des RCC sollte KEYTRUDA bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, sodass 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.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, 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 irARs zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.12
II 2.2 Verbrauch	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.15
II 3 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt.

In Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] sind die Selektionskriterien der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 aufgeführt, in denen das erhöhte Rezidivrisiko näher erläutert wird. Das erhöhte Rezidivrisiko definiert der pU als intermediärhohes oder hohes Rezidivrisiko:

Intermediärhohes Rezidivrisiko des Nierenzellkarzinoms:

- entweder pT2 (Grad 4-Tumor oder sarkomatoide Histologie), N0, M0
- oder pT3 (jeglichen Grades), N0, M0

Hohes Rezidivrisiko des Nierenzellkarzinoms:

- entweder pT4 (jeglichen Grades), N0, M0 oder jedes pT (jeglichen Grades), N+, M0
- M1 Status ohne Anzeichen einer Erkrankung: komplette Entfernung des Primärtumors und vollständige Entfernung der Metastasen

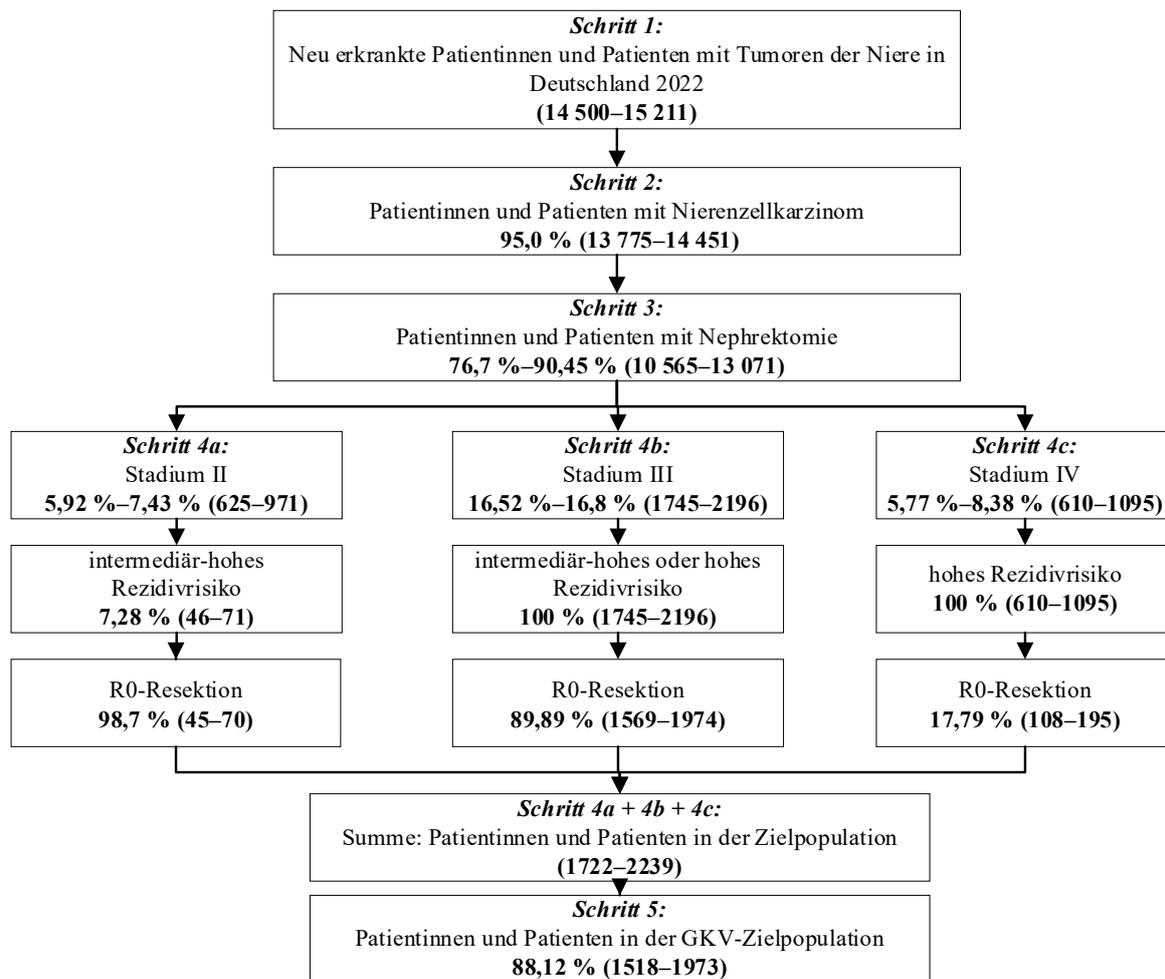
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Unter Berücksichtigung der aktuellen deutschen Empfehlungen gab es laut pU für Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bislang keine Therapieoption für die Adjuvant. Pembrolizumab sei als adjuvante Therapie von hoher Relevanz, um das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Nierentumor

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom mit ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) C64 abgeleitet. Als Untergrenze verwendet der pU die vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 von 14 500 Personen [2]. Als Obergrenze geht der pU von 15 211 neu erkrankten Erwachsenen aus, was er auf Basis der rohen Inzidenzraten 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten [3] und der Bevölkerungsprognose laut Statistischem Bundesamt (Variante G1-L1-W1, moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [4] prognostiziert. Es wird angenommen, dass die rohen Inzidenzraten aus dem Jahr 2018 konstant bleiben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit Tumoren der Niere (Schritt 1) wird vom pU in einer Höhe von 95,0 % angenommen. Diesen Anteilswert entnimmt er dem Bericht Krebs in Deutschland für 2017/2018 des RKI [2]. Dies entspricht 13 775 bis 14 451 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie

Da Pembrolizumab im Rahmen einer adjuvanten Behandlung nach Nephrektomie verabreicht wird, ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine (partielle oder radikale) Nephrektomie erfolgt.

Basierend auf den Krebsregistern Berlin-Brandenburg [5], Sachsen [6] und Mecklenburg-Vorpommern [7] sowie dem Jahresbericht der seitens der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Organkrebszentren [8] ermittelt der pU Anteilswerte mit einer Spanne von 76,7 % bis 90,45 %. Daraus berechnet der pU 10 565 bis 13 071 Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie.

Die Untergrenze von 76,7 % stammt vom Krebsregistern Berlin-Brandenburg [5], in dem 614 von 801 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom eine vollständige oder partielle Nephrektomie im Jahr 2017 erfuhren.

Die Obergrenze von 90,45 % stammt vom Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft [8]. Von einer Anzahl von 1131 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom im Jahr 2019 hatte eine Anzahl von 1023 Patientinnen und Patienten eine vollständige oder partielle Nephrektomie im Jahr 2019.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko und R0-Resektion

Der pU geht separat nach Tumorstadium vor. Innerhalb der verschiedenen Stadien ermittelt er zuerst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko und anschließend den Anteil mit R0-Resektion.

Stadieneinteilung

Aus dem Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern [7] entnimmt der pU von den 3888 Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie (max. 12 Monate nach Diagnosestellung im Zeitraum von 2008 bis 2018) einen Anteil von 5,92 % für das Stadium II, 16,8 % für das Stadium III und 8,38 % für das Stadium IV. Zudem gibt der pU an, dass er annimmt, dass sich der Anteil von 14,6 % der Patientinnen und Patienten ohne Stadienzuordnung entsprechend der beobachteten Anteile auf die 4 Stadien I bis IV verteilt.

Aus dem Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft [8] entnimmt der pU aus den 1023 Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie im Jahr 2019 einen Anteil von 7,43 % für das Stadium II, 16,52 % für das Stadium III und 5,77 % für das Stadium IV.

Daraufhin leitet der pU Anteile ab in Höhe von:

- 5,92 % bis 7,43 % für das Stadium II (4a),
- 16,52 % bis 16,8 % für das Stadium III (4b) und
- 5,77 % bis 8,38 % für das Stadium IV (4c) [7,8].

Intermediärhohes Rezidivrisiko im Stadium II (4a)

Von den Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie im Stadium II haben 7,28 % ein intermediärhohes Rezidivrisiko, operationalisiert als Tumor pT2 (Grad 4 oder sarkomatoide Histologie). Als Grundlage für diesen Anteilswert zieht der pU eine retrospektive Analyse aus der US-amerikanischen Surveillance,-Epidemiology-and-End-Results(SEER)-Datenbank bestehend aus bevölkerungsbasierten Daten nationaler Krebsregister heran. Die retrospektive Analyse des SEER-Programms identifizierte 2074 Patientinnen und Patienten im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2012, die den Stadien pT2aN0M0 und pT2bN0M0 zugeordnet wurden, davon wiesen 151 Personen Grad 4-Tumoren auf [9]. Dies entspricht einem Anteilswert von 7,28 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium II. Der Anteil für Tumore mit sarkomatoider Histologie liegt nach He et al. (2020) für pT2-Tumore bei 0,43 % [9]. Inwiefern sich jedoch eine sarkomatoide Histologie und der Differenzierungsgrad G4 überschneiden, geht aus dieser Publikation nicht hervor. Der pU gibt an, dass er aufgrund des sehr geringen Anteils für sarkomatoide Tumore diesen in der Herleitung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt.

R0-Resektion

Des Weiteren leitet der pU aus dem Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern [7] ab, dass bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten mit Nephrektomie im Stadium II (4a) eine R0-Resektion erzielt wird. Impliziert wird angenommen, dass Patientinnen und Patienten ohne Angabe oder bei denen das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden kann, keine R0-Resektion haben.

Somit ergeben sich 45 bis 70 Patientinnen und Patienten im Stadium II, die ein intermediärhohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht wird.

Intermediärhohes oder hohes Rezidivrisiko im Stadium III (4b)

Patientinnen und Patienten im Stadium III haben alle ein intermediärhohes oder hohes Rezidivrisiko, da das Stadium III [pT3 (jeglichen Grades), N0, M0] oder [jedes pT (jeglichen Grades), N+, M0] entspricht (vgl. II 1.1).

Bei 89,89 % der Patientinnen und Patienten im Stadium III wird eine R0-Resektion erzielt [7].

Somit ergeben sich 1569 bis 1974 Patientinnen und Patienten im Stadium III, die ein intermediärhohes oder hohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht wird.

Hohes Rezidivrisiko im Stadium IV (4c)

Patientinnen und Patienten im Stadium IV haben alle automatisch ein hohes Rezidivrisiko (vgl. II 1.1).

Bei 17,79 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV wird eine R0-Resektion erzielt [7].

Somit ergeben sich 108 bis 195 Patientinnen und Patienten im Stadium IV, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht wird.

Durch Aufsummierung der ermittelten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Stadien II bis IV berechnet der pU eine Anzahl von 1722 bis 2239 Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen eine R0-Resektion erreicht wird.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 88,12 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 1518 bis 1973 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation durch den pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Gleichzeitig wird auf einige methodische Mängel hingewiesen:

- Der pU berücksichtigt ausschließlich Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose dem Anwendungsgebiet zugerechnet werden. Es fehlen Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in ein späteres Stadium progredieren, unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten bei einem Rezidiv und / oder einer Progression in Form von Metastasen noch mal operiert werden.
- Im Schritt 4 nimmt der pU zudem an, dass sich der Anteilswert von 14,6 % der Patientinnen und Patienten ohne Stadienzuordnung entsprechend der beobachteten Anteile auf die 4 Stadien I bis IV verteilt. Letztlich ist dies in der Herleitung des pU nicht umgesetzt, sodass die Anteile der Stadien II bis IV geringfügig unterschätzt sind.
- Des Weiteren nimmt der pU im Schritt 4 implizit an, dass Patientinnen und Patienten ohne Angabe zur Residualklassifikation nach Tumorresektion oder bei denen das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden kann, keine R0-Resektion haben. Dies führt ebenfalls zur geringfügigen Unterschätzung des Anteils der R0-Resektion.

Zusammenfassend wird die vom pU angegebene Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter der Annahme der Definition des erhöhten Rezidivrisikos in der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 und einer vorausgegangenen R0-Resektion im Bereich der Obergrenze erwartet. Sie kann auch darüber hinaus liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der epidemiologischen Kennzahlen zu erwarten sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit einem Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	1518–1973	Zusammenfassend wird die vom pU angegebene Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Bereich der Obergrenze erwartet. Sie kann auch darüber hinaus liegen, da Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose und einer Nephrektomie im Krankheitsverlauf nicht berücksichtigt sind.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als patientenindividuell ausweist. Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der 21-Tage-Zyklus entspricht 17,4 Behandlungstagen und der 42-Tage-Zyklus entspricht 8,7 Behandlungstagen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Pembrolizumab korrekt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Außerdem berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 397,91 € bis 101 081,30 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Kostenangaben sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit einem Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	99 714,53	65,69–131,37	617,70–1235,40	100 397,91–101 081,30	Die Angaben des pU sind plausibel.
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell				Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

Der pU macht Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich derzeit nicht möglich ist, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2022.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: C64, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, für die Jahre 2008 bis 2018 [online]. 2022. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
4. 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, Stand: Juni 2019 [online]. 2022. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile.
5. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019, Berichtsjahre 2009–2018, Veröffentlichung des Klinischen Krebsregisters für Brandenburg und Berlin gGmbH [online]. 2020. URL: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>.
6. Klinisches Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2010 – 2019 [online]. 2021. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht_KKR_Sachsen_2021.pdf.
7. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern (Diagnosejahre 2008-2018) V2.0 [online]. 2021. URL: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2021: Jahresbericht der zertifizierten Nierenkrebszentren (Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019) [online]. 2021. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
9. He X, Mao X, Li J et al. Comparison of T2N0M0 and T3aN0M0 in Predicting the Prognosis of Patients With Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2020; 10(1936). <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.564631>.

10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (12411-0006). 2022. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*.