



IQWiG-Berichte – Nr. 1485

**Pembrolizumab
(Nierenzellkarzinom) –**

**Addendum zum Auftrag A22-71
(Dossierbewertung)**

Addendum

Auftrag: A22-128
Version: 1.0
Stand: 29.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-71

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.12.2022

Interne Auftragsnummer

A22-128

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Katharina Hirsch
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT03142334

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT03142334

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika	3
2.2 Ergebnisse	7
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	7
2.3 Verzerrungspotenzial.....	8
2.4 Ergebnisse	10
2.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	15
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
2.6.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	19
2.6.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.7 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	26
Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	28
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	31
Anhang C Kaplan-Meier-Kurven	40
C.1 Rezidive	40
C.2 Subgruppenanalysen.....	43
C.2.1 Kaplan-Meier-Kurven	43
C.2.2 Rezidivrate.....	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	4
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (erste Folgetherapie) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	5
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	13
Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	17
Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	18
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	20
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	23
Tabelle 10: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	28
Tabelle 12: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	29
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	31
Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	35
Tabelle 15: Häufige schwere UEs(CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	36
Tabelle 16: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	37

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	30
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfearzt) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	40
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	41
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	42
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Subgruppe „Metastasenstatus“, Kategorie „M0“ – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	43
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Subgruppe „Metastasenstatus“, Kategorie „M1 NED“ – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	44
Abbildung 7: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Rezidivrate für die Subgruppen M0 vs. M1 NED (Metastasenstatus) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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
M0	ohne Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
NED	ohne Anzeichen einer Erkrankung
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.12.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-71 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Ergebnisse zum 2. Datenschnitt der Studie KEYNOTE 564 für die Daten zur ersten Folgetherapie sowie die Endpunktkategorien Morbidität (Rezidive) und Nebenwirkungen anhand der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der entsprechenden Angaben im Dossier [3]. Darüber hinaus soll im Rahmen der ergänzenden Bewertung geprüft werden, inwieweit die im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen den entsprechenden Kritikpunkten in der Nutzenbewertung des IQWiG begegnen. Davon unabhängig soll für den Endpunkt Gesamtüberleben eine methodische Prüfung der Angaben im Dossier unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen vorgenommen und die Ergebnisse dargestellt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach partieller nephroprotektiver oder vollständiger Nephrektomie, wurde die randomisierte klinische Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen. Die Studie KEYNOTE 564 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 564 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-71 [1].

Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 14.12.2020, da nicht ersichtlich war, aus welchem Anlass der vom pU vorgelegte 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Der pU verweist im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erneut auf das 5. Amendment zum Studienprotokoll der KEYNOTE 564, in dem die Durchführung des 2. Datenschnitts aufgenommen worden sei.

Für die Studie sind verschiedene Interimsanalysen und 1 finale Analyse geplant. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, wurde in Amendment 5 des Studienprotokolls eine zusätzliche Interimsanalyse nach ca. 100 Todesfällen aufgenommen. Zudem sollte gemäß Amendment 5 eine zusätzliche Analyse (Efficacy Update Report) durchgeführt werden, wenn das krankheitsfreie Überleben in der 1. Interimsanalyse (entspricht dem 1. Datenschnitt vom 14.12.2020) nicht überlegen war und von der Zulassungsbehörde aktuelle Daten angefordert werden.

Die in Amendment 5 beschriebenen Kriterien für eine der beiden zusätzlichen Zwischenauswertungen sind zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 14.06.2021 nicht erfüllt: insgesamt waren zu dem Zeitpunkt 66 Todesfälle aufgetreten, und somit die vorgegebene Schwelle von ca. 100 Todesfällen nicht erreicht. Weiterhin konnte für die Ergebnisse des Endpunkts krankheitsfreies Überleben bereits in der 1. Interimsanalyse der Nachweis einer Überlegenheit von Pembrolizumab gezeigt werden.

Die Durchführung des 2. Datenschnitts trotz statistisch signifikantem Testergebnis zugunsten der Intervention für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben beim 1. Datenschnitt vom 14.12.2020 scheint somit ein Widerspruch zu sein. Allerdings liegen innerhalb der Studienunterlagen insgesamt widersprüchliche Angaben vor. So wird im ergänzenden statistischen Analyseplan vom 13.07.2021 angegeben, dass der Datenschnitt für den Efficacy Update Report 6 Monate nach der 1. Interimsanalyse durchgeführt werden soll, unabhängig vom Ergebnis für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in dieser Interimsanalyse.

In seiner Stellungnahme sowie der mündlichen Anhörung erklärt der pU, dass der 2. Datenschnitt (14. Juni 2021) – unabhängig von den Angaben im Studienprotokoll – auf Nachfrage der Zulassungsbehörden für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben sowie UEs durchgeführt wurde. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) habe im Rahmen des Zulassungsverfahrens explizit Ergebnisse zu aktuellen Daten

(insbesondere zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben) angefordert. Unter Hinzunahme der Äußerungen des pU im Stellungnahmeverfahren, werden die vorhandenen Informationen in der vorliegenden Situation als hinreichend angesehen, um dem 2. Datenschnitt der Studie KEYNOTE 564 für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab heranzuziehen.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie KEYNOTE 564 und der Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A22-71 [1].

Zum 2. Datenschnitt hatten 38 (7,7%) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 56 (11,2%) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Teilnahme an der Studie abgebrochen. Im Vergleich zum 1. Datenschnitt hatte 1 weitere Patientin oder 1 weiterer Patient im Vergleichsarm die maximale Behandlungsdauer erreicht.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 1 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte zum 2. Datenschnitt.

Tabelle 1: 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 14.06.2021		
Median [Min; Max]	11,1 [k. A.; k. A.]	11,1 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	29,4 [k. A.; k. A.]	28,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Rezidive		
Median [Min; Max]	25,7 [k. A.; k. A.]	22,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
unerwünschte Ereignisse		
Median [Min; Max]	12,1 [k. A.; k. A.]	12,1 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Median [Min; Max]	14,0 [k. A.; k. A.]	14,0 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	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. Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauer.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie KEYNOTE 564 beträgt die mediane Behandlungsdauer zum 2. Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen ca. 11 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum 2. Datenschnitt mit etwa 29 Monaten im Interventions- und Vergleichsarm vergleichbar lang.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive beträgt zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm etwa 26 Monaten und weicht damit vom Vergleichsarm (23 Monate) ab.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (maximal 17 Zyklen bzw. etwa 1 Jahr zuzüglich 30 Tage für Erhebungen von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage für Erhebungen für schwerwiegende UE [SUE]) gekoppelt und beträgt im Median in beiden Behandlungsarmen etwa 12 Monate für UEs bzw.

14 Monate für SUEs. Die Beobachtungsdauer ist für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben somit systematisch verkürzt.

Angaben zu Folgetherapien

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Angaben zu systemischen Therapien, durchgeführten Operationen und Strahlentherapien, die als 1. Folgetherapie bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eingesetzt wurden, nach.

Tabelle 2 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (erste Folgetherapie) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Art der Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	114 (23,0) ^b	169 (33,9) ^c
antineoplastische Folgetherapien insgesamt	84 (16,9) ^d	123 (24,7) ^d
Strahlentherapie	9 (1,8) ^d	12 (2,4) ^d
Operation	20 (4,0) ^d	34 (6,8) ^d
systemische Therapie ^a	55 (11,1)	77 (15,5)
Immuncheckpoint-Inhibitor	10 (2,0)	30 (6,0)
Avelumab	k. A.	k. A.
Durvalumab	k. A.	k. A.
Ipilimumab	k. A.	k. A.
Nivolumab	k. A.	k. A.
Pembrolizumab	k. A.	k. A.
VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapie	48 (9,7)	59 (11,8)
Andere	6 (1,2)	21 (4,2)
a. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Folgetherapie erhalten haben und werden in diesem Fall in der übergeordneten Kategorie systemische Therapie nur einmal gezählt. b. Darunter 6 Todesfälle. c. Darunter 3 Todesfälle. d. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor		

In der Dossierbewertung A22-71 wurde beschrieben, dass die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 564 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Es wurde als unklar eingeschätzt, 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 wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564 als nicht interpretierbar eingeschätzt.

Für die in Tabelle 2 dargestellten Daten ist anzumerken, dass der pU für diesen Datenschnitt bereits in Modul 4A des Dossiers Angaben zur 1. Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs dargestellt hatte (2. Datenschnitt). Mit der Stellungnahme reicht er erneut Daten zur 1. Folgetherapie (2. Datenschnitt) ein, die von den zuvor dargestellten Angaben abweichen. Da in dieser nachgereichten Auswertung teilweise weniger Patientinnen und Patienten eine bestimmte Folgetherapie erhalten, wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um Angaben für die 1. Folgetherapie handelt und es sich bei den Daten in Modul 4A und in der Dossierbewertung (Tabelle 12) gegebenenfalls um die Angaben zu allen Folgetherapien (über alle Linien hinweg) handelt.

Im Vergleichsarm trat bei 169 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auf, darunter waren 3 Todesfälle. 77 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhielten zum 2. Datenschnitt als 1. Folgetherapie eine systemische Therapie. Davon erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten einen Immuncheckpoint-Inhibitor, 59 erhielten eine vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)- / VEGF-Rezeptor (VEGFR)-zielgerichtete Therapie. Das entspricht 18,1 % bzw. 35,5 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die nicht verstorben waren. Dabei ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten mehr als eine 1. Folgetherapie erhalten haben können.

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Stellungnehmer angeführt, dass für Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und einem günstigen Risikoprofil neben einer systemischen Therapie mit Immuncheckpointinhibitor(-kombinationen) andere Optionen wie beobachtendes Abwarten, Bestrahlung oder eine Operation sowie vor allem auch eine systemische Therapie mit VEGF-Inhibitoren infrage komme. Diese VEGF-Therapie sei für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil als gleichwertig im Vergleich zu den Checkpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien einzuschätzen. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapien für die medikamentöse Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms [4-6]. Gemäß Empfehlungen der S3-Leitlinie soll zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms den Patientinnen und Patienten unabhängig vom Risikoprofil die Kombination Pembrolizumab oder Avelumab jeweils plus Axitinib, bei Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab gegeben werden. Andere Therapien – insbesondere gegen VEGF- / VEGFR-zielgerichtete Therapien – sollen erst dann eingesetzt werden, wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann [4]. Darüber hinaus liegen für die Studie KEYNOTE 564 keine Angaben dazu vor, in welche Risikogruppe die Patientinnen und Patienten bei Auftreten eines Rezidivs einzustufen sind. Der pU legt auch keine Angaben dazu vor, aus denen gegebenenfalls weitere Schlussfolgerungen möglich sein könnten, nach welchen Kriterien in der Studie entschieden

wurde, welche Therapieoption für die Patientinnen und Patienten bei Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird.

Darüber hinaus wurde im Stellungnahmeverfahren angemerkt, dass in allen bisherigen Studien, die zu Kombinationstherapien mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und Tyrosinkinaseinhibitor durchgeführt worden sind, mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit primär metastasiertem Stadium eingeschlossen waren und die Übertragbarkeit der dort gezeigten Effekte für das Gesamtüberleben auf bereits operierte Patientinnen und Patienten fraglich sei. Dazu ist anzumerken, dass z. B. die Studie KEYNOTE 426 zum Vergleich von Pembrolizumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib zu einem relevanten Anteil (61,2 % vs. 57,6 % mit günstigem/intermediärem Risikoprofil bzw. 14 % vs. 27 % mit ungünstigem Risikoprofil) Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden Krankheitsstatus zu Studienbeginn einschloss [7]. Darüber hinaus ist unklar, ob dieses Merkmal (rezidivierend vs. neu diagnostiziert) zu einer Effektmodifikation führen würde, da entsprechende Subgruppen nicht untersucht wurden. Auch die S3-Leitlinienempfehlung differenziert nicht nach Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten im primär metastasierten Stadium vs. Patientinnen und Patienten mit Rezidiv.

Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht interpretierbar.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Auftragsgemäß werden die folgenden Endpunkte für den 2. Datenschnitt dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - weitere spezifische UEs

Anmerkungen zum Endpunkt Rezidive sowie zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen finden sich in der Dossierbewertung A22-71 [1].

Zu den nachfolgenden mittels Fragebogen erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ausschließlich Angaben zum 1. Datenschnitt (siehe Dossierbewertung A22-71 [1]) vor. Für den 2. Datenschnitt war eine Auswertung dieser Endpunkte nicht vorgesehen. Die Daten vom 1. Datenschnitt sind weiterhin für die Nutzenbewertung relevant, da zum 2. Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt zu erwarten ist:

- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)
 - Symptomatik erhoben mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D visuelle Analogskala
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30

Die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Daten können die wesentlichen Unsicherheiten bei den verabreichten systemischen Folgetherapien nicht ausräumen, sodass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin als nicht interpretierbar eingestuft werden.

2.3 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der auftragsgemäß dargestellten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	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 ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g	H ^g
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, Fernmetastasen sowie Tod) gemäß Einschätzung der Prüferärztin/ Prüferarzt bzw. ergänzend gemäß des BICR (siehe Nutzenbewertung A22-71 [1])</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).</p> <p>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).</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden</p> <p>f. gemäß Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes; 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 dazu auch Dossierbewertung A22-71 [1]).</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Rezidive und der Kategorie Nebenwirkungen, ausgenommen den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1). Abgesehen vom Fehlen geeigneter Daten liegen für diesen Endpunkt keine potenziell verzerrenden Aspekte vor. 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.

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 Endpunkten 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).

2.4 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts 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.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU für den 2. Datenschnitt nicht vor.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	496				keine geeigneten Daten ^b
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate (Prüfärztin bzw. Prüfarzt) ^c	496	– 114 (23,0)	498	– 169 (33,9)	RR: 0,68 [0,55;0,83]; < 0,001 ^d
Lokalrezidiv	496	– 17 (3,4)	498	– 32 (6,4)	–
Fernmetastasen	496	– 91 (18,3)	498	– 134 (26,9)	–
Tod	496	– 6 (1,2)	498	– 3 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	496	n. e. 114 (23,0)	498	n. e. 169 (33,9)	0,63 [0,50; 0,80]; < 0,001
ergänzende Darstellung:					
Rezidivrate ^e (BICR)	477 ^f	– 117 (24,5 ^f)	469 ^f	– 141 (30,1 ^f)	RR: 0,82 [0,66; 1,01]; 0,058 ^d
krankheitsfreies Überleben ^e (BICR)	496	n. e. 117 (23,6)	498	n. e. 141 (28,3)	0,78 [0,61; 0,99]; 0,043
Ereignisrate (BICR Rezidiv-/ Progressionsrate) ^g	496	– 133 (26,8)	498	– 167 (33,5)	RR: 0,80 [0,66; 0,97]; 0,022 ^d
ereignisfreies Überleben (BICR) ^g	496	n. e. 133 (26,8)	498	n. e. 167 (33,5)	0,75 [0,60; 0,94]; 0,013

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
<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 2.1</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 [8]</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. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben basiert auf den Bewertungen eines BICR. Er umfasst die Ereignisse Rezidiv (lokales Rezidiv oder Fernmetastasen) bei zu Baseline tumorfreien Patientinnen und Patienten oder Krankheitsprogression bei Patientinnen und Patienten, die zu Baseline zwar durch die Prüferin bzw. den Prüferr, 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; 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 5: 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 (Datenschnitt vom 14.06.2021)					
Nebenwirkungen					
UEs ^b (ergänzend dargestellt)	488	470 (96,3)	496	453 (91,3)	–
SUEs ^b	488	101 (20,7)	496	57 (11,5)	1,80 [1,33; 2,43]; < 0,001
schwere UEs ^{b,c}	488	157 (32,2)	496	88 (17,7)	1,81 [1,44; 2,28]; <0,001
Abbruch wegen UEs ^b	488	103 (21,1)	496	11 (2,2)	9,52 [5,18; 17,50]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^d	488	k. A.	496	k. A.	–
immunvermittelte SUEs ^d	488	42 (8,6)	496	1 (0,2)	42,69 [5,90; 308,94]; <0,001
immunvermittelte schwere UEs ^{c,d}	488	45 (9,2)	496	3 (0,6)	15,25 [4,77; 48,73]; < 0,001
endokrine Erkrankungen (schwere UEs, SOC)	488	12 (2,5)	496	1 (0,2)	12,20 [1,59; 93,44]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs, SOC)	488	10 (2,0)	496	2 (0,4)	5,08 [1,12; 23,07]; 0,019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs, SOC)	488	24 (4,9)	496	9 (1,8)	2,71 [1,27; 5,77]; 0,007
Untersuchungen (schwere UEs, SOC) ^e	488	27 (5,5)	496	4 (0,8)	6,86 [2,42; 19,46]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs, 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 [8])</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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Wie in Abschnitt 2.3 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 2.1).

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Anhang A dargestellt.

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 diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) vor (siehe Abschnitt 2.5). Es zeigt sich für die Operationalisierung krankheitsfreies Überleben in beiden Patientengruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Rezidive operationalisiert über die Rezidivrate zeigt sich keine Effektmodifikation (siehe C.2.2) jedoch vergleichbare Schätzungen in beiden Subgruppen. Es ergibt sich somit insgesamt für den Endpunkt Rezidive sowohl für die Gruppe M0 als auch für die Gruppe M1 NED ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß. Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß verblindetem, zentralem und unabhängigem Komitee (BICR) zeigt sich – mit Ausnahme der Auswertung zu Rezidivrate gemäß BICR - 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.

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

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

2.5 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 ohne Anzeichen einer Erkrankung [NED])

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, jedoch nur für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben.

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 2. Datenschnitt ergibt sich in Modul 4 A des Dossiers wegen fehlender Subgruppenanalysen weiterhin ein unvollständiges Bild. Der pU legt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine weiteren Subgruppenanalysen vor. Im Vergleich zu den Angaben zum 1. Datenschnitt enthält Modul 4 A des Dossiers jedoch für den 2. Datenschnitt zusätzliche Subgruppenanalysen für die Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht für den relevanten Endpunkt Gesamtüberleben. Die vorliegenden Subgruppenanalysen zum 2. Datenschnitt werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen auch im Nachgang der mündlichen Anhörung [9] Subgruppenanalysen zum Merkmal Metastasenstatus für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidivrate, die mittels Fragebogen erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Zu den Subgruppenmerkmalen Alter und Geschlecht fehlen zudem Subgruppenanalysen für die Rezidivrate, für die Endpunkte zu Gesamtraten der Kategorie Nebenwirkungen (operationalisiert durch das relative Risiko [RR]) und die spezifischen Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs.

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, und nutzt als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Auch die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Kategorie basieren auf dem HR. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch, im Gegensatz zum Vorgehen des pU für die Nebenwirkungsendpunkte Analysen zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis mit dem Effektmaß relatives Risiko (RR), zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auswertungen auf Basis des RR sind daher auch für die Subgruppenanalysen vorzuziehen.

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob unter Anwendung des HR eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegen. Sofern dies der Fall war, wurde ein Interaktionstest mittels Q-Test, auf Basis des RR, durchgeführt.

Ein identisches Vorgehen wurde auch für die Subgruppenanalysen des Endpunkts Rezidivrate gewählt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang C.2.1 dargestellt.

Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	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] ^a	p-Wert ^a
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)						
Rezidive^b						
Krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)						
Metastasenstatus						
M0	467	n. e. 107 (22,9)	469	n. e. [40,5; n. b.] 150 (32,0)	0,68 [0,53; 0,88]	0,003
M1 NED	29	n. e. [25,7; n. b.] 7 (24,1)	29	11,6 [5,6; n. b.] 19 (65,5)	0,28 [0,12; 0,66]	0,004
Gesamt					Interaktion ^c :	0,040
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert						
b. Für die Rezidivrate ergibt sich keine statistisch signifikante Effektmodifikation, jedoch vergleichbare Schätzungen in beiden Subgruppen (siehe eigene Berechnungen auf Basis des RR in Anhang C.2.2).						
c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppe als Kovariable sowie entsprechendem Interaktionsterm; p-Wert basiert auf Likelihood Ratio Test						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NED: ohne Anzeichen einer Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)						
Nebenwirkungen						
Schwere UEs ^b						
Alter						
< 65	333	104 (31,2)	324	45 (13,9)	2,25 [1,64; 3,08]	< 0,001
≥ 65	155	53 (34,2)	172	43 (25,0)	1,37 [0,97; 1,92]	0,071
Gesamt					Interaktion ^c :	0,034
a. RR, KI, p-Wert: eigene Berechnungen; KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])						
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
c. eigene Berechnung, Cochran's Q.						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive liegt für die Operationalisierung krankheitsfreies Überleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vor. In beiden Patientengruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Rezidive operationalisiert über die Rezidivrate zeigt sich keine Effektmodifikation (siehe C.2.2) jedoch vergleichbare Schätzungen in beiden Subgruppen. Es ergibt sich somit insgesamt für den Endpunkt Rezidive sowohl für das Merkmal Metastasenstatus M0 als auch für das Merkmal Metastasenstatus M1 NED ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß (siehe nächster Abschnitt).

Nebenwirkungen

schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer Schaden ist damit nicht belegt.

2.6 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 [10].

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

2.6.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

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

Angaben zu den Schweregraden der UEs, aufgrund derer in der Studie KEYNOTE 564 ein Abbruch der Therapie erfolgte, liegen für den 2. Datenschnitt nicht vor. Für den 1. Datenschnitt der Studie geht aus den Angaben in den Studienunterlagen hervor, dass bei etwa 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein schwerwiegendes Ereignis vorlag. Für den 2. Datenschnitt ist aus den Angaben in Modul 4 A ersichtlich, dass nur einzelne weitere Ereignisse aufgetreten sind, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Daher wird dieser Endpunkt auch bei der Bewertung des 2. Datenschnitts der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive ^d Rezidivrate ^e	23% vs. 33,9% RR: 0,68 [0,55; 0,83]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Metastasenstatus M0: Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich Metastasenstatus M1 NED: Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt) Metastasenstatus M0	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,68 [0,53; 0,88]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
M1 NED	n. e. vs. 11,6 Monate HR: 0,28 [0,12; 0,66] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität (erhoben mittels FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS)^f		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)^f		
Nebenwirkungen		
SUEs	20,7% vs. 11,5% RR: 1,80 [1,33; 2,43] RR: 0,56 [0,41; 0,75] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs Alter < 65 Jahre	31,2 % vs. 13,9 % RR: 2,25 [1,64; 3,08] RR: 0,44 [0,32; 0,61] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	34,2 % vs. 25,0 % RR: 1,37 [0,97; 1,92] p = 0,071	höherer /geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	21,1 % vs. 2,2 % RR: 9,52 [5,18; 17,50] RR: 0,11 [0,06; 0,19] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte SUEs	8,6 % vs. 0,2 % RR: 42,69 [5,90; 308,94] RR: 0,02 [0,003; 0,17] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5%, höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	9,2 % vs. 0,6 % RR: 15,25 [4,77; 48,73]; RR: 0,07 [0,02; 0,21] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
endokrine Erkrankungen (schwere UEs)	2,5 % vs. 0,2 % RR: 12,20 [1,59; 93,44] RR: 0,08 [0,01; 0,63] ^g ; 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] ^g ; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	4,9 % vs. 1,8 % RR: 2,71 [1,27; 5,77] RR: 0,37 [0,17; 0,79] ^g ; p = 0,007 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] ^g ; 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] ^g ; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß gering

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>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)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1</p> <p>d. 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.</p> <p>e. Für die Rezidivrate ergibt sich keine statistisch signifikante Effektmodifikation, jedoch vergleichbare Schätzungen in beiden Subgruppen (siehe Abschnitt 2.5).</p> <p>f. Zu den mittels FCSI-DRS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS erhobenen Endpunkten liegen für den 2. Datenschnitt keine Daten vor. Ergebnisse zum 1. Datenschnitt sind der Dossierbewertung A22-71 [1] zu entnehmen. Die Daten vom 1. Datenschnitt sind weiterhin für die Nutzenbewertung relevant, da zum 2. Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt zu erwarten ist.</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FCSI-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; NED: ohne Anzeichen einer Erkrankung; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

2.6.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: 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 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metastasenstatus M0: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▫ Metastasenstatus M1 NED: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen 	
Verkürzte Beobachtungsdauer	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich <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 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▫ in der Gesamtrate der schweren UEs enthalten^a <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 unvollständige Subgruppenanalysen vor, insbesondere liegen (außer für den Endpunkt Rezidive) keine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vor.	
a. jeweils keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter NED: ohne Anzeichen einer Erkrankung; 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 für Patientinnen und Patienten mit einem Metastasenstatus M0 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen

Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten mit einem Metastasenstatus M1 NED zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

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

Die negativen Effekte stellen den Vorteil bei Rezidiven nicht gänzlich infrage. Es liegen jedoch bis auf den Endpunkt Rezidive keine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vor. Daher kann nicht eingeschätzt werden, ob und in welchem Ausmaß sich das Vorliegen dieses Merkmals auch auf andere patientenrelevante Endpunkte auswirkt.

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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

2.7 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A22-71.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-71 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: 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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist 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>d. Es liegen bis auf den Endpunkt Rezidive keine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Metastasenstatus (M0 vs M1 NED) vor.</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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-71_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0_neu.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr.1447: Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/865/#dossier> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/865/#dossier>.
4. 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.
5. 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>.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer (Version 4.2022). 2021.
7. 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.
8. 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).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pembrolizumab (D-833): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 21.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-865/2022-12-05_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-833.pdf.

10. 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>.

Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	496	n. e. 23 (4,6)	498	n. e. 43 (8,6)	0,52 [0,31; 0,86]; 0,011
<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>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</p>					

Tabelle 12: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	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] ^a	p-Wert ^a
KEYNOTE 564 (Datenschnitt vom 14.06.2021)						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
weiblich	149	n. e. [44,4; n. b.] 11 (7,4)	139	n. e. 8 (5,8)	1,32 [0,53; 3,28]	0,551
männlich	347	n. e. 12 (3,5)	359	n. e. 35 (9,7)	0,34 [0,18; 0,66]	0,001
Gesamt					Interaktion ^b :	0,016
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert						
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppe als Kovariable sowie entsprechendem Interaktionsterm; p-Wert basiert auf Likelihood Ratio Test						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

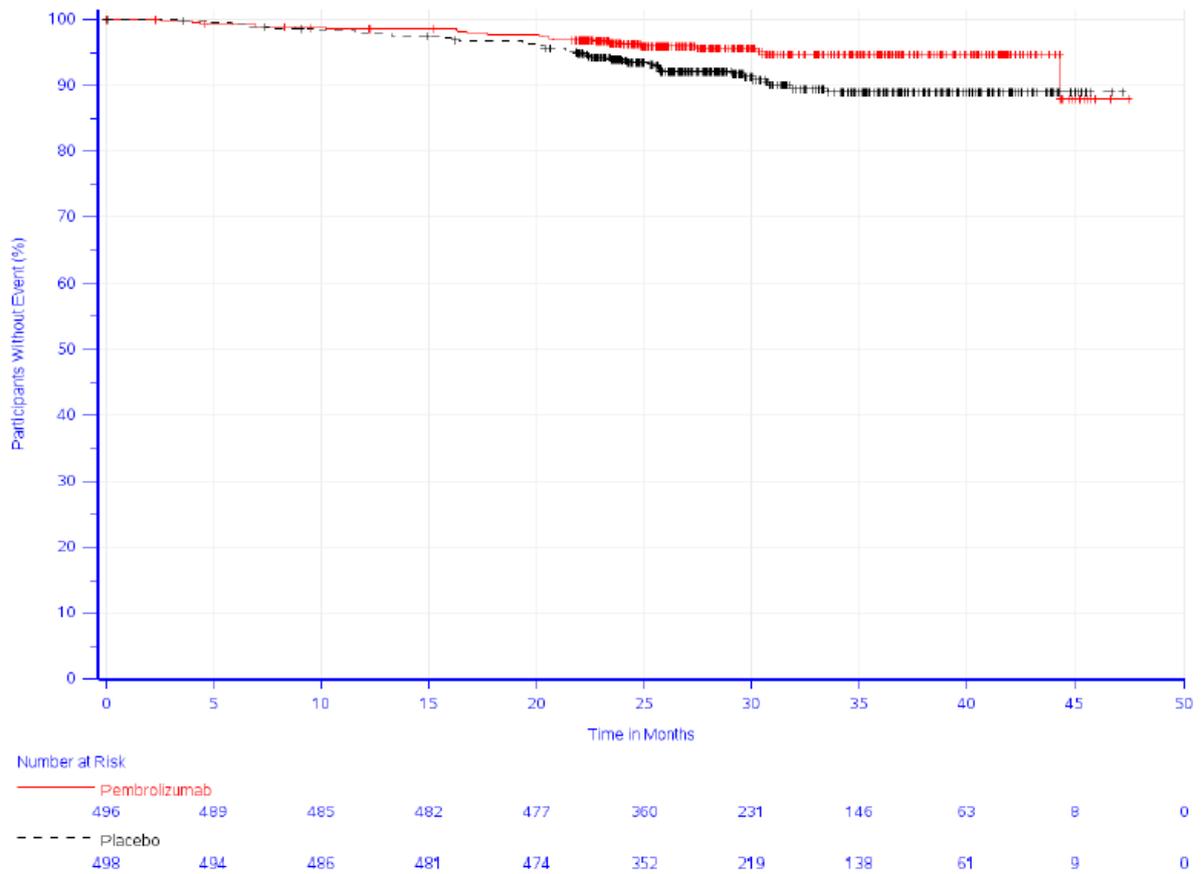


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

Anhang B 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 13: 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 (Datenschnitt vom 14.06.2021)		
Gesamtrate UEs^c	470 (96,3)	453 (91,3)
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	62 (12,7)	1 (0,2)
Hypothyreose	103 (21,1)	18 (3,6)
Augenerkrankungen	40 (8,2)	36 (7,3)
Trockenes Auge	10 (2,0)	3 (0,6)
Sehen verschwommen	10 (2,0)	6 (1,2)

Tabelle 13: 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)	228 (46,0)
Bauch aufgetrieben	10 (2,0)	5 (1,0)
Abdominalschmerz	38 (7,8)	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	125 (25,6)	112 (22,6)
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)	215 (43,3)
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	14 (2,9)	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	12 (2,5)	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	28 (5,7)	24 (4,8)
Harnwegsinfektion	31 (6,4)	22 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (9,2)	63 (12,7)
Untersuchungen	162 (33,2)	116 (23,4)

Tabelle 13: 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
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	11 (2,3)	5 (1,0)
Gewicht erniedrigt	16 (3,3)	6 (1,2)
Gewicht erhöht	22 (4,5)	23 (4,6)
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 Knochenkrankungen	231 (47,3)	209 (42,1)
Arthralgie	108 (22,1)	94 (19,0)
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)	13 (2,6)
Myalgie	46 (9,4)	32 (6,5)
Nackenschmerzen	3 (0,6)	22 (4,4)
Schmerz in einer Extremität	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)	56 (11,3)
Angst	12 (2,5)	15 (3,0)
Depression	13 (2,7)	11 (2,2)
Schlaflosigkeit	26 (5,3)	30 (6,0)

Tabelle 13: 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)	23 (4,6)
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	63 (12,9)	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</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen</p> <p>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 14: Häufige SUEs^a – 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 (Datenschnittvom 14.06.2021)		
Gesamtrate SUEs^c	101 (20,7)	57 (11,5)
Herzerkrankungen	10 (2,0)	5 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,9)	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</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen</p> <p>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 15: 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 (Datenschnitt vom 14.06.2021)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	157 (32,2)	88 (17,7)
Herzerkrankungen	11 (2,3)	5 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (4,9)	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 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)
<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>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: 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 (2. Datenschnitt: 14.06.2021)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	103 (21,1)	11 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (0,4)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (1,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	2 (0,4)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pleuroperikarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	6 (1,2)	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	13 (2,7)	0 (0,0)
Kolitis	5 (1,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (0,8)	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)	2 (0,4)
Erschöpfung	1 (0,2)	1 (0,2)
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 16: 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	3 (0,6)	0 (0,0)
Pneumonie	2 (0,4)	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 16: 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	5 (1,0)	1 (0,2)
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,2)
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	7 (1,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (0,4)	0 (0,0)
Asthma	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	0 (0,0)
Ausschlag	4 (0,8)	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)
<p>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‘).</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>		

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

C.1 Rezidive

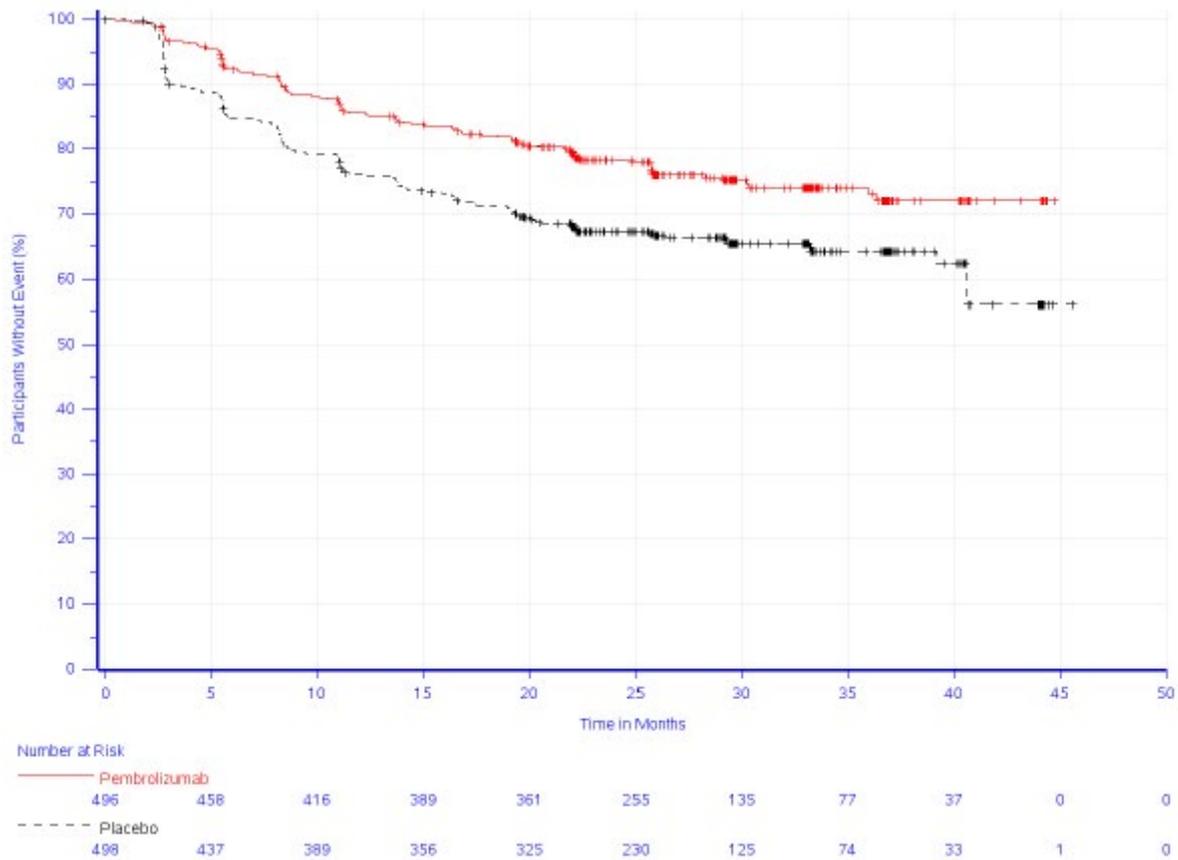


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Prüfärztin bzw. Prüfarzt) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

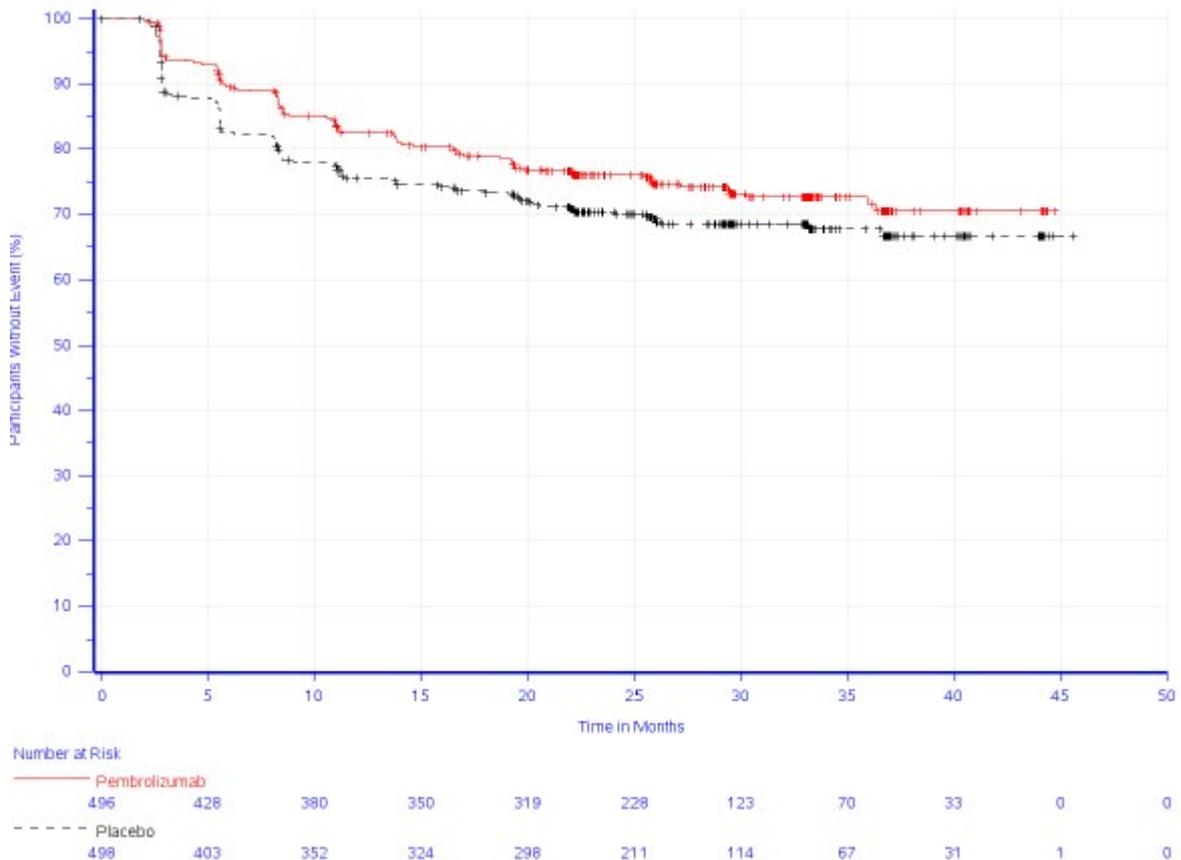


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

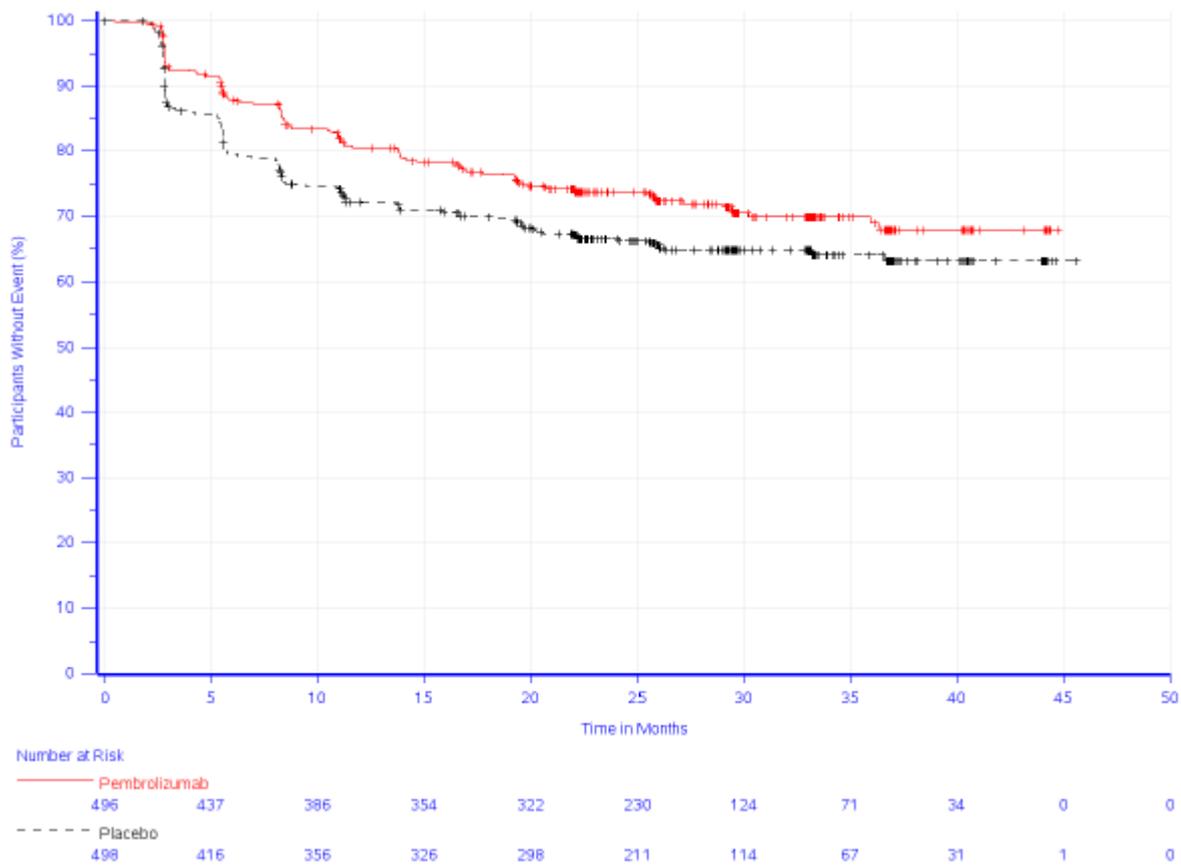


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (BICR) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

C.2 Subgruppenanalysen

C.2.1 Kaplan-Meier-Kurven

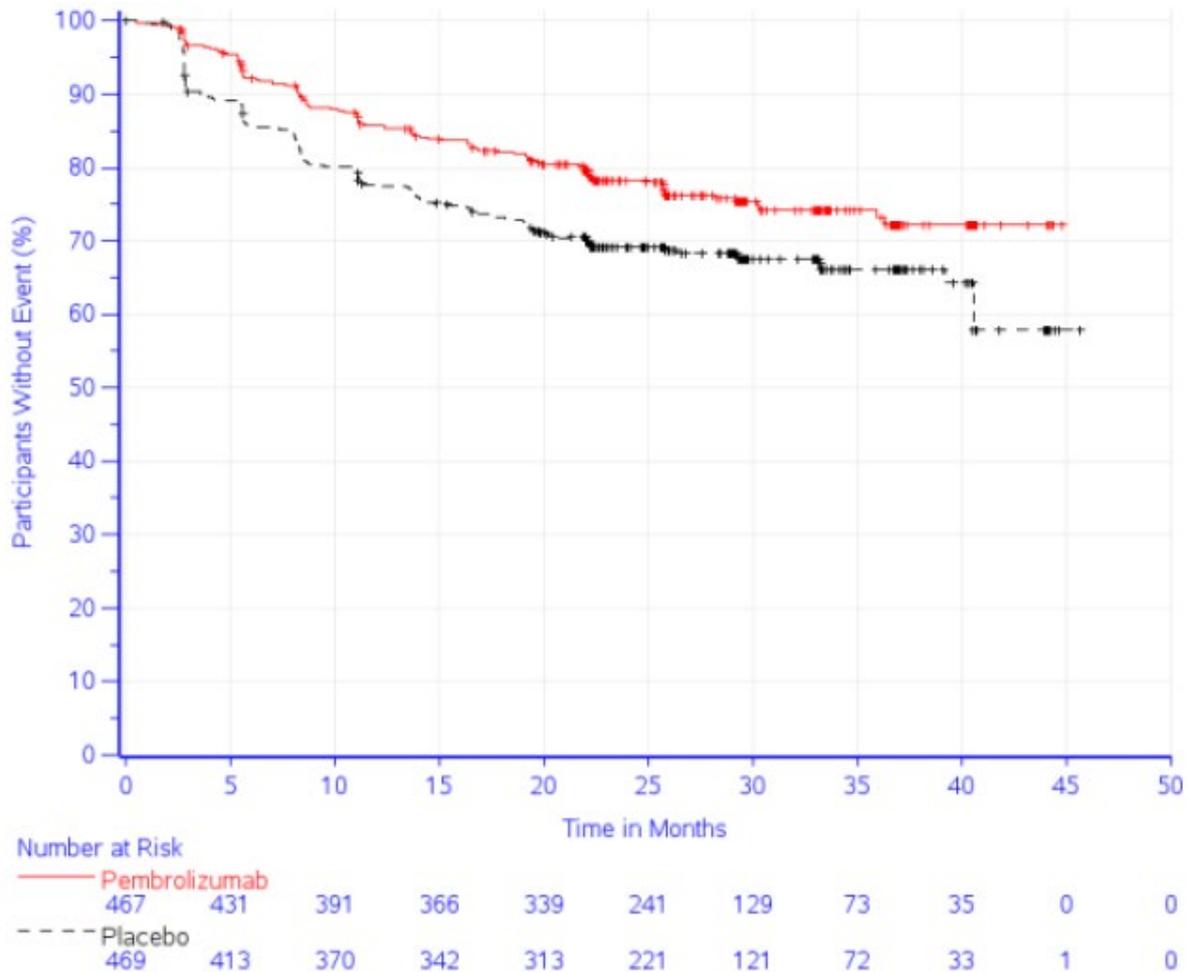


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Subgruppe „Metastasenstatus“, Kategorie „M0“ – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

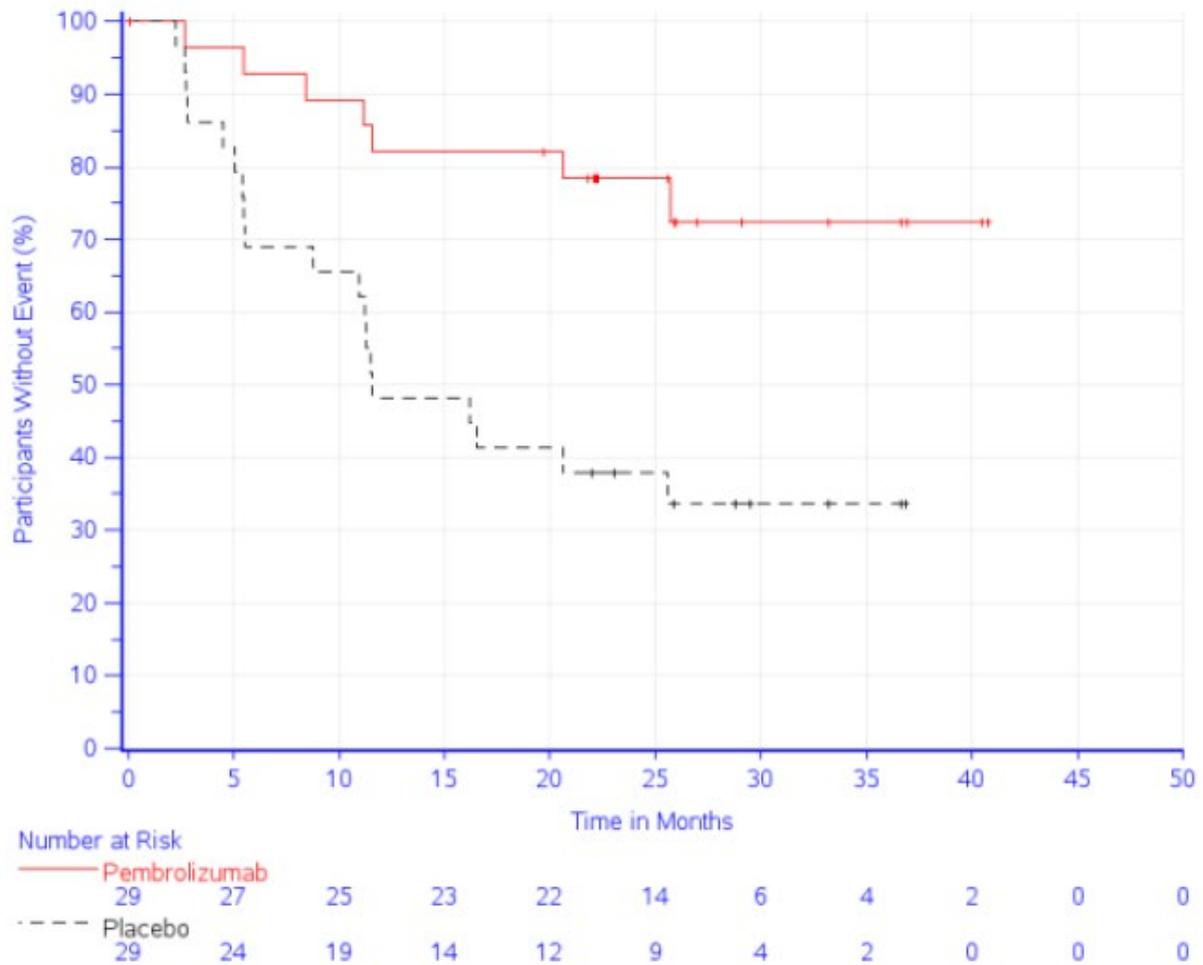


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Subgruppe „Metastasenstatus“, Kategorie „M1 NED“ – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)

C.2.2 Rezidivrate

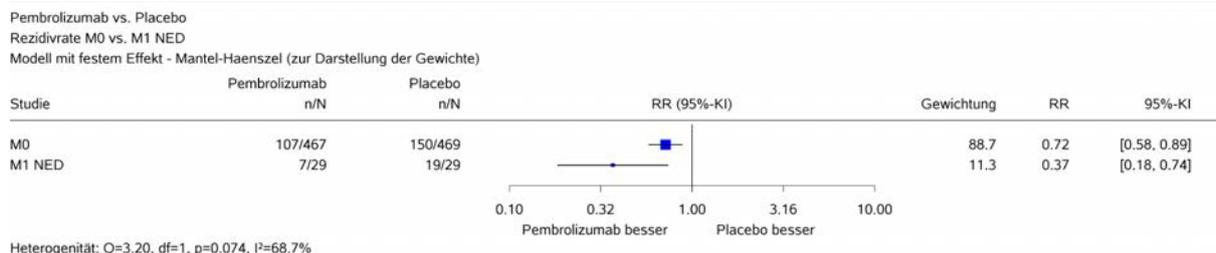


Abbildung 7: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Rezidivrate für die Subgruppen M0 vs. M1 NED (Metastasenstatus) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten, Studie KEYNOTE 564, 2. Datenschnitt (14.06.2021)