

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib

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

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

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

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

Studienpool und Verzerrungspotenzial für Fragestellung 1 und 2

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

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

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

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

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

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

Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS)

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

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte.

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

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

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

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

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

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

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

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

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

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