

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Rezidive

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

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

Symptomatik

FKSI-DRS

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

EORTC QLQ-C30

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust

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

Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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