

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet:
Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination
mit Axitinib)**

Berlin, den 20. März 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 887,

Auftrag: A19-99, Version 1.0, Stand: 27.02.2020:

https://www.iqwig.de/download/A19-99_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	5
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingeschlossene Studien	6
Eingeschlossene Endpunkte	7
Fragestellung 1.....	7
OS.....	7
Schwerwiegende UE (SUE).....	8
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	8
Therapieabbruch wegen UE	8
Immunvermittelte UE.....	8
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	8
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8
Endokrine Erkrankungen (SUE)xx	8
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	8
Leber- und Gallenerkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	8
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	8
Leber- und Gallenerkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	8
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).	8
Fragestellung 2.....	8
OS.....	8
SUE.....	9
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	9
Therapieabbruch wegen UE	9
Immunvermittelte UE.....	9
Immunvermittelte SUE	9
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	9
Erkrankungen des Nervensystems	9
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	9
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) .	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Fazit	10

Fragestellung 1.....	10
Fragestellung 2.....	10
Literaturverzeichnis.....	11

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Nierenzellkarzinome (RCC) machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 70 % klarzellige RCC (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 53 % bei Patienten mit Stadium III nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) relativ gut. Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 18 % (1).

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (2;3).

Pembrolizumab wurde in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen zugelassen. Diese Kombination soll nun im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung evaluiert werden (2;3).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib

Fragestellung	Indikation	ZVT ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem 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 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	emsirolimus oder Sunitinib

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

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Die AkdÄ stimmt der Auswahl von Sunitib als ZVT zu, weist aber darauf hin, dass seit 2019 in den NCCN-Guidelines (4) und in den ESMO-Guidelines (5) für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoscore die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab als erste Wahl empfohlen wird. Die Nivolumab/Ipilimumab-Kombination

erbrachte bei diesen Patientengruppen in der Erstlinientherapie einen beträchtlichen Überlebensvorteil verglichen mit Sunitinib (6). Für Patienten mit niedrigem Risikoscore ergab sich in dieser Studie allerdings kein Anhaltspunkt für einen Überlebensvorteil bei einem Trend (Hazard Ratio (HR) 1,45) zuungunsten der Nivolumab/Ipilimumab-Kombination. Daher wäre aus Sicht der AkdÄ eine getrennte Bewertung der Gruppe mit günstigem Risikoscore sinnvoll. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 11]

Eingeschlossene Studien

Es wurde die zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase III KEYNOTE 426 in die Bewertung eingeschlossen (7). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 12–22]

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC (Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer(AJCC)-Klassifikation) eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste zwölf Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patienten mussten in gutem Allgemeinzustand sein, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Patienten mit symptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 861 Patienten im Verhältnis 1:1 in den experimentellen Therapiearm Pembrolizumab + Axitinib (PA-Arm) (n = 432) oder den Standardarm Sunitinib (S-Arm) (n = 429) randomisiert zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung gemäß International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score (8) (günstiges oder intermediäres Risiko: 0–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien, entsprechend Fragestellung 1, ungünstiges Risiko: ≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien, entsprechend Fragestellung 2) und nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt).

Im Median waren die Patienten im PA-Arm 62 Jahre alt (60,2 % waren unter 65 Jahre) und im S-Arm 61 Jahre alt (64,8 % waren unter 65 Jahre) (7).

Die Patienten erhielten Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle drei Wochen für maximal 35 Zyklen + Axitinib 5 mg oral 2 x täglich (PA-Arm) oder Sunitinib 50 mg oral täglich in kontinuierlichen Zyklen: vier Wochen Einnahme, zwei Wochen Einnahmepause (S-Arm).

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik (Testinstrumente EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS), Gesundheitszustand (Testinstrument EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (Testinstrument EORTC QLQ-C30) und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Begrenzung der Nachbeobachtungszeit hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf 30 Tage bzw. 90 Tage die Beurteilbarkeit mindert. Die AkdÄ hält allerdings eine Nachbeobachtung bis zum Versterben der Patienten für nicht praktikabel. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 18].

Das offene Studiendesign bedingt eine erhebliche Verzerrung der Daten zu Morbidität und Lebensqualität.

Die mediane Behandlungsdauer war im PA-Arm mit 14 Monaten im Vergleich zum S-Arm mit 11 Monaten länger.

Die AkdÄ stimmt den Ausführungen des IQWiG zu, dass die ungleichen Erhebungszeitpunkte für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL die Bewertbarkeit einschränkt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 61–64]

Bei den Nebenwirkungen erfolgte die Operationalisierung als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist wenig aussagekräftig. Für die adäquate Bewertung von Nebenwirkungen ist aus klinischer Sicht eine Analyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen erforderlich. Eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist aus mehreren Gründen nicht zielführend. Die meisten Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren sind immunvermittelt und treten meist verzögert auf (9), sodass bei dieser Operationalisierung ein Checkpoint-Inhibitor a priori bevorzugt wird.

Weiterhin ist unklar, wie viele Patienten an UE verstorben sind, da Todesfälle aufgrund von UE nicht gesondert aufgeführt werden (außer in den Fällen, wo die Nebenwirkung selbst Tod ist, z. B. „Death“, „Sudden cardiac death“, „Sudden death“, siehe z. B. Modul 4C S. 739 ff.), sondern als Grad 5 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in den schweren UE (Grad 3–5 CTCAE) subsummiert werden. Dies ist für eine Beurteilung nicht ausreichend. [Dossier pU, Modul 4C, S. 739 ff]

Insgesamt wurden 861 Patienten ausgewertet, der Prognosescore war bei 269 Patienten günstig, bei 484 Patienten intermediär und bei 108 Patienten ungünstig.

Die Unterteilung in zwei Fragestellungen (günstig/intermediär sowie ungünstig) führt zur Bildung von zwei Teilpopulationen aus der Studienpopulation von KEYNOTE 426.

Für Fragestellung 1 wird die Teilpopulation aus 753 Patienten gebildet (376 Patienten im PA-Arm und 377 Patienten im S-Arm).

Für Fragestellung 2 wird die Teilpopulation aus 108 Patienten (56 Patienten im PA-Arm und 52 Patienten im S-Arm) gebildet.

Eingeschlossene Endpunkte

Das IQWiG hat die Endpunkte OS, Symptomatik, Gesundheitszustand, HRQoL und UE in die Bewertung eingeschlossen. Die AkdÄ stimmt den eingeschlossenen Endpunkten zu. Wie bereits dargestellt waren nur die Daten zu OS und UE verwertbar und die Operationalisierung der UE ungeeignet. Es werden die vom IQWiG ausgewählten UE dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 25–30; S. 43–47]

Fragestellung 1

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- PA-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. S-Arm n. e. (HR 0,57; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,41–0,80; p = 0,001)

Schwerwiegende UE (SUE)

- PA-Arm 44,7 % vs. S-Arm 33 %

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 79,7 % vs. S-Arm 72,7 %

Therapieabbruch wegen UE

- PA-Arm 34 % vs. S-Arm 14,2 %

Immunvermittelte UE

- PA-Arm 11,2 % vs. S-Arm 1,3 %

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 12,6 % vs. S-Arm 1,6 %

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- PA-Arm 62,3 % vs. S-Arm 41,6 %

Endokrine Erkrankungen (SUE)xx

- PA-Arm 3,2 % vs. S-Arm 0,3 %

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 1,3 % vs. S-Arm 19,3 %

Leber- und Gallenerkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 6,4 % vs. S-Arm 2,7 %

Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 6,4 % vs. S-Arm 2,7 %

Leber- und Gallenerkrankungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 8,6 % vs. S-Arm 12,1 %

Erkrankungen der Nieren und Harnwege, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 8,6 % vs. S-Arm 3,8 %

Fragestellung 2

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- PA-Arm 21,8 vs. S-Arm 10,1 (HR 0,50; 95 % CI 0,29–0,87; p = 0,015)

SUE

- PA-Arm 52,7 % vs. S-Arm 48,1 %

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 76,4 % vs. S-Arm 84,6 %

Therapieabbruch wegen UE

- PA-Arm 27,3 % vs. S-Arm 19,2 %

Immunvermittelte UE

- PA-Arm 43,6 % vs. S-Arm 28,8 %

Immunvermittelte SUE

- PA-Arm 10,9 % vs. S-Arm 1,9 %

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 10,9 % vs. S-Arm 3,8 %

Erkrankungen des Nervensystems

- PA-Arm 38,2 % vs. S-Arm 51,9 %

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 3,6 % vs. S-Arm 21,2 %

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 5,5 % vs. S-Arm 23,1 %

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- PA-Arm 12,7 % vs. S-Arm 30,8 %

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im PA-Arm ist zu beiden Fragestellungen ein relevanter Überlebensvorteil dokumentiert. Für Fragestellung 1 ist der Median noch nicht erreicht bei einer HR von 0,57 zugunsten Pembrolizumab/Axitinib. In Fragestellung 2 ist das mediane OS bei einer HR von 0,50 mehr als doppelt so lang wie im S-Arm. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 33–38; S. 48–53]

In diesem Nutzenbewertungsverfahren wurden die Ergebnisse für Patienten mit günstigem Risikoprofil nicht separat evaluiert. Hierzu liegen der AkdÄ nur Daten aus dem Supplement zur Publikation der Zulassungsstudie vor (10). Das OS nach zwölf Monaten betrug danach für Patienten mit günstigem Score im PA-Arm 95,2 %, im S-Arm 93,8 % (HR 0,64, nicht signifikant). Wegen der geringen Ereignisrate sind diese Daten nur als präliminär anzusehen.

Die kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zeigen numerisch für Fragestellung 1 einen Vorteil für Sunitinib in der Mehrzahl der Toxizitätsendpunkte. Für Fragestellung 2 überwiegen für Pembrolizumab/Axitinib die positiven Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen.

Insgesamt besteht durch den deutlichen OS-Vorteil sowohl für die Gruppe mit günstigem/intermediärem Risikoscore als auch für die Gruppe mit ungünstigem Risikoscore eine positive Bilanz für den PA-Arm. Ob der für die Gruppe mit intermediärem oder günstigem Score dargestellte OS-Vorteil auch für die Subgruppe mit günstigem Risiko besteht, ist allerdings bei hierfür unreifen Daten (wenig Ereignisse) nicht abschließend beurteilbar.

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG somit in beiden Fragestellungen sowohl beim Ausmaß als auch bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib in beiden Fragestellungen.

Fazit

Fragestellung 1

Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil besteht aus Sicht der AkdÄ ein [Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen](#) von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Fragestellung 2

Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil besteht aus Sicht der AkdÄ ein [Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen](#) von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Abschließend weist die AkdÄ darauf hin, dass die vom G-BA vorgegebene ZVT und die für dieses Verfahren der Nutzenbewertung gewählte Stratifizierung der Risikogruppen nicht mehr den aktuellen Leitlinien entsprechen.

Literaturverzeichnis

1. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 354-366.
2. Merck Sharp & Dohme B.V.: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Kozenrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2019.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg/ml Kozenrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2019.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - kidney cancer: <https://www.nccn.org/patients/default.aspx> (letzter Zugriff: 10. März 2020). Version 4.2019, Stand: 25. April 2019.
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v58-v68.
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-1290.
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127.
8. Heng DY, Xie W, Regan MM et al.: External validation and comparison with other models of the international metastatic renal-cell carcinoma database consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 141-148.
9. Hall KH, Liu Y, Jiang C, Harvey RD: New and worsening long-term immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 pathway agents in patients with cancer. *Pharmacotherapy* 2020; 40: 133-141.
10. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma (supplementary appendix). *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127.