



IQWiG-Berichte – Nr. 1165

**Cabozantinib
(Nierenzellkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-49
Version: 1.0
Stand: 29.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-49

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Cabozantinib, Nivolumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT 03141177, NCT02853331

Keywords

Cabozantinib, Nivolumab, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT 03141177, NCT02853331

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0).....	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.2 Eingeschlossene Studien	13
2.3.3 Studiencharakteristika	15
2.3.3.1 Studiendesign.....	15
2.3.3.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	24
2.3.3.3 Datenschnitte	25
2.3.3.4 Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar	26
2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).....	28
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	28
2.4.2 Eingeschlossene Studien	29
2.4.3 Studiencharakteristika	29
2.4.3.1 Studiendesign.....	29
2.4.3.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426.....	30
2.4.3.3 Datenschnitte	30
2.4.3.4 Patientencharakteristika	30

2.4.3.5	Behandlungs- und Beobachtungsdauern.....	33
2.4.3.6	Folgetherapien	35
2.4.4	Ähnlichkeit der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 für den indirekten Vergleich (auf Basis der Gesamtpopulationen)	37
2.4.5	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	40
2.4.6	Ergebnisse zum Zusatznutzen	41
2.4.6.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	41
2.4.6.2	Verzerrungspotenzial	44
2.4.6.3	Ergebnisse	46
2.4.6.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	51
2.4.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
2.4.7.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	52
2.4.7.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	53
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	54
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	60
3.2.1	Behandlungsdauer	61
3.2.2	Verbrauch	61
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6	Versorgungsanteile	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69

5	Literatur	71
Anhang A	Suchstrategien.....	76
Anhang B	Charakterisierung der Studienpopulation.....	78
Anhang C	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 1.....	80
Anhang D	Kaplan-Meier-Kurven	81
Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	82
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab	3
Tabelle 3: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2)	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Sunitinib (Fragestellungen 1 und 2)	19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2	31
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation	33
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation	35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib; Gesamtpopulation	40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2	43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2	45
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2..	47
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2	52
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Nivolumab, Fragestellung 2	53
Tabelle 18: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
Tabelle 19: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	66
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation.....	78
Tabelle 23: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 1	80
Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 1 und 2	14
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	56
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020), Fragestellung 2	81
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020), Fragestellung 2	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization für Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

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 Cabozantinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (im Folgenden Cabozantinib + Nivolumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) - oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab - oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
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. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er auch die vom G-BA benannten Optionen und wählt für beide Fragestellungen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Abweichend von der Festlegung des G-BA zieht der pU

jedoch zusätzlich Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die eine zusätzliche Berücksichtigung von Sunitinib im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat begründen. Die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gezeigt. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann. Die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib + Nivolumab wurde für die Fragestellung 1 keine direkt vergleichende randomisierte klinische Studie (RCT) identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sunitinib mit der Studie CA209-9ER (im Folgenden CheckMate 9ER genannt) auf der Seite von Cabozantinib + Nivolumab und der Studie KEYNOTE 426 auf der Seite von Pembrolizumab + Axitinib vor.

Studie CheckMate 9ER (Studie mit Cabozantinib + Nivolumab)

Die Studie CheckMate 9ER ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status [KPS] ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem KPS < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist.

Insgesamt wurden 651 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib + Nivolumab (N = 323) oder Sunitinib (N = 328) randomisiert zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Zur Studie CheckMate 9ER liegen 2 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 10.09.2020 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 9ER

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie CheckMate 9ER relevant. Dies sind 74 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 72 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm. Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen für diese Teilpopulation vor.

Studie KEYNOTE 426 (Studie mit Pembrolizumab + Axitinib)

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 sollten sich in einem guten Allgemeinzustand ($KPS \geq 70\%$) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem $KPS < 70\%$ oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der IMDC-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist.

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

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

Zur Studie KEYNOTE 426 lagen 3 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des 3. Datenschnitts zum 06.01.2020 – sofern vorliegend – herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 426

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 138 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 131 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm. Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen für diese Teilpopulation vor.

Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar

In beide Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Die jeweils für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil macht in beiden Studien mit 22 % (CheckMate 9ER) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus.

Angaben zu den Patientencharakteristika der für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) liegen nur für die Studie CheckMate 9ER vor. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen entsprechende Angaben. Da im Gegensatz zur Studie CheckMate 9ER für die Studie KEYNOTE 426 auch keine Angaben zur Teilpopulation mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil vorliegen (Fragestellung 2), lässt sich auch nicht indirekt mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulation der Studie KEYNOTE 426 der der Studie CheckMate 9ER ausreichend ähnlich ist.

Unabhängig davon ließen sich, analog zu Fragestellung 2, aus dem indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Das heißt, selbst wenn für die Fragestellung 1 die Ähnlichkeit zwischen den beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 als gegeben angenommen würde, wäre – wie bei Fragestellung 2 – lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben auswertbar. Bei Betrachtung der hierzu vorgelegten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib + Nivolumab und Pembrolizumab + Axitinib.

Ergebnisse

Für die Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) hat der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib + Nivolumab wurde für die Fragestellung 2 keine direkt vergleichende RCT identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sunitinib mit der Studie CheckMate 9ER auf der Seite von Cabozantinib + Nivolumab und der Studie KEYNOTE 426 auf der Seite von Pembrolizumab + Axitinib vor.

Studie CheckMate 9ER (Studie mit Cabozantinib + Nivolumab)

Die Angaben zur Studie CheckMate 9ER sind in Fragestellung 1 beschrieben.

Relevante Teilpopulation

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6) der Studie CheckMate 9ER relevant. Diese umfasst 249 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 256 im Sunitinib-Arm.

Studie KEYNOTE 426 (Studie mit Pembrolizumab + Axitinib)

Die Angaben zur Studie KEYNOTE 426 sind in Fragestellung 1 beschrieben.

Relevante Teilpopulation

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Diese umfasst 294 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 298 im Sunitinib-Arm.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 zeigt eine Reihe von Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Diese Unsicherheiten sind in erster Linie dadurch bedingt, dass Angaben für die relevanten Datenschnitte und für die Populationen gemäß den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen fehlen. Diese führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird in beiden Studien als niedrig eingestuft.

Verwertbare Daten für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 lagen lediglich für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte der Symptomatik des Gesundheitszustands der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Für die übergeordneten Endpunkte schwere UEs und SUEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils hoch.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs, schwere UEs und SUEs besteht für diese Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung keine ausreichende Ergebnissicherheit, die die Mindestanforderungen an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts beim indirekten Vergleich erfüllt.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

In den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 liegen keine verwertbaren Daten zu Endpunkten der Kategorie Morbidität vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CheckMate 9ER wurde der Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in beiden Studien ist für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich möglich. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Da der pU für die Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

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

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Sunitinib für die Fragestellung 2 weder positive noch negative Effekte von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib + Nivolumab.

Tabelle 3: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
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. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden. c. In die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status < 70 % übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (im Folgenden Cabozantinib + Nivolumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) - oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab - oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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.

b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er auch die vom G-BA benannten Optionen und wählt für beide Fragestellungen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Abweichend von der Festlegung des G-BA zieht der pU jedoch zusätzlich Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die eine zusätzliche Berücksichtigung von Sunitinib im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat begründen. Die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gezeigt [3-5]. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann [6]. Die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab + Cabozantinib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cabozantinib + Nivolumab (Stand zum 06.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 09.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 19.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend zieht der pU jedoch die Studie CheckMate 9ER als direkte Vergleichsstudie von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib zur Ableitung des Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.2).

Indirekter Vergleich

Da der pU keine RCT gegenüber einer der Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sucht er nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich. Hierbei sucht er zunächst nach RCTs mit der zu bewertenden Intervention Nivolumab + Cabozantinib und identifiziert 1 relevante RCT zum Vergleich gegenüber Sunitinib:

- CA209-9ER (CheckMate 9ER): Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib [7]

Der pU führt für den indirekten Vergleich eine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dem Brückenkompator Sunitinib durch. Die Beschränkung auf Sunitinib als Brückenkompator ist sachgerecht, da in der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante RCT mit Cabozantinib + Nivolumab und somit kein weiterer relevanter Brückenkompator für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU für Pembrolizumab + Axitinib die folgende Studie:

- KEYNOTE 426: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib [8,9]

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib identifiziert.

2.3.2 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib						
CA209-9ER (CheckMate 9ER ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [10-12]	ja [7]
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
KEYNOTE 426	nein	nein	ja	nein	ja [13-16]	ja [3,8,9,17,18]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie KEYNOTE 426 wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib (A19-99) vorgelegt und bewertet [19].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

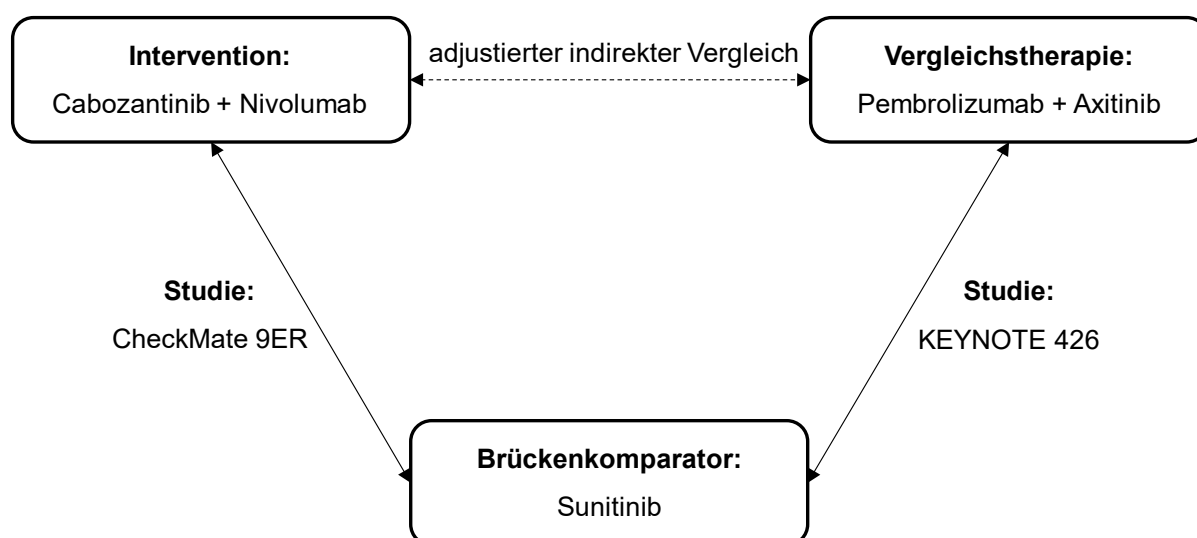


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 1 und 2

2.3.3 Studiencharakteristika

2.3.3.1 Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib						
CheckMate 9ER	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom ^b (AJCC-Stadium IV) und Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323) Cabozantinib + Nivolumab + Ipilimumab (N = 50^c) Sunitinib (N = 328) Davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1:</u> Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) Cabozantinib + Nivolumab (n = 74) Sunitinib (n = 72) <u>Fragestellung 2:</u> Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) Cabozantinib + Nivolumab (n = 249) Sunitinib (n = 256)	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten; Nivolumab durfte maximal 2 Jahre verabreicht werden Beobachtung^d: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	125 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 08/2017–laufend <u>Datenschnitte:</u> 30.03.2020 (1. Interimsanalyse für OS^e und finale Analyse für PFS) 10.09.2020 (2. Interimsanalyse OS^f)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
KEYNOTE 426	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom ^b , (AJCC-Stadium IV) und Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$	Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) Sunitinib (N = 429) Davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1:</u> Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) Pembrolizumab + Axitinib (n = 138) Sunitinib (n = 131) <u>Fragestellung 2:</u> Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) Pembrolizumab + Axitinib (n = 294) Sunitinib (n = 298)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten; Pembrolizumab durfte maximal 35 Zyklen (2 Jahre) verabreicht werden^g Beobachtung^d: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	129 Zentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA 10/2016–laufend <u>Datenschnitte:</u> 24.08.2018 (präspezifiziert, 1. Interimsanalyse)^h 02.01.2019 (Post-hoc-Analyse)ⁱ 06.01.2020^j (präspezifiziert, 2. Interimsanalyse)	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit einer klarzelligen Komponente einschließlich sarkomatoider Merkmale c. Im ursprünglichen Protokoll der Studie CheckMate 9ER war ein Einschluss von Patientinnen und Patienten in einen dritten Studienarm zur Untersuchung der Dreifachkombination aus Nivolumab, Ipilimumab und Cabozantinib vorgesehen. Mit der ersten Überarbeitung des Studienprotokolls wurde der Einschluss von Patientinnen und Patienten in diesen Behandlungsarm gestoppt. Aufgrund der fehlenden Relevanz für die Fragestellung, wird dieser Studienarm in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. e. vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 165 Todesfälle festgestellt werden f. vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden g. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patientinnen und Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wiederaufnehmen („second course phase“). h. vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem mindestens 305 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und alle Patientinnen und Patienten mindestens 7 Monate nach der Randomisierung nachbeobachtet worden sind i. auf Anforderung der EMA j. vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 74 % der endgültigen erforderlichen OS-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) aufgetreten sind AJCC: American Joint Committee on Cancer; EMA: European Medicines Agency; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; k. A.: keine Angabe; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Sunitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib		
CheckMate 9ER	Cabozantinib 40 mg/Tag, oral + Nivolumab 240 mg, i. v. alle 2 Wochen Dosisanpassungen Cabozantinib: Therapieunterbrechung oder 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität erlaubt^a: 20 mg/Tag und - Intervallverlängerung auf 20 mg jeden 2. Tag Nivolumab: keine Dosisreduktion erlaubt	Sunitinib 50 mg/Tag, oral Zyklusdauer: 6 Wochen (4 Wochen Therapie, anschließend 2 Wochen Einnahmepause) Therapieunterbrechung oder 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität in 12,5 mg Schritten bis zur Minimaldosis von 25 mg erlaubt^a Dosiseskalationen möglich, wenn ein CYP3A4-Induktor nötig ist
Erlaubte Vorbehandlung - bei vollständig resektablem RCC eine adjuvante oder neoadjuvante nicht gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtete Therapie, falls das Rezidiv ≥ 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie aufgetreten ist. Nicht erlaubte Vorbehandlung - VEGF-, MET-, AXL-, KIT- oder RET-gerichtete Therapie (z. B. Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Sorafenib, Lenvatinib, Bevacizumab, Cabozantinib) - Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, CTLA-4 oder andere Wirkstoffe, die auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Signalwege abzielen - große Operationen < 6 Wochen vor Randomisierung^b - Radiotherapie ≤ 4 Wochen vor Randomisierung (bei Knochenläsionen: ≤ 2 Wochen vor Randomisierung) - starke CYP3A4-Induktoren oder CYP3A4-Inhibitoren ≤ 14 Tage vor Randomisierung - systemische Therapie mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednisonäquivalent) und andere immunsuppressive Medikamente ≤ 14 Tage vor Randomisierung Erlaubte Begleitbehandlung - niedermolekulares Heparin oder Aspirin (≤ 325 mg/Tag) - Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen (durch Nivolumab) im Interventionsarm (Antihistaminikum, Analgetikum, Kortikosteroide) Nicht erlaubte Begleitbehandlung - Antikoagulantien (Warfarin oder Warfarin ähnliche Medikamente, Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibitoren) in therapeutischen Dosen		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Sunitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
KEYNOTE 426	Pembrolizumab 200 mg, i. v. alle 3 Wochen + Axitinib 5 mg, oral, 2-mal täglich Dosisanpassungen Pembrolizumab: - keine Dosisanpassung erlaubt - Therapieunterbrechungen ≤ 12 Wochen oder Therapieabbruch aufgrund von Toxizität erlaubt Axitinib: - wenn keine UEs ($>$ CTCAE-Grad 2) auftreten, Dosiserhöhung nach 6 Wochen auf 7 mg und nach weiteren 6 Wochen auf 10 mg möglich 2 Dosisreduktionen erlaubt^a 3 mg, 2-mal täglich 2 mg, 2-mal täglich - Therapieunterbrechungen ≤ 3 Wochen^c oder Therapieabbruch aufgrund von Toxizität erlaubt	Sunitinib 50 mg/Tag, oral Zyklusdauer: 6 Wochen (4 Wochen Therapie, anschließend 2 Wochen Einnahmepause) Therapieunterbrechung oder 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität in 12,5-mg-Schritten bis zur Minimaldosis von 25 mg erlaubt^a, anschließende Reeskalation ebenfalls in 12,5-mg-Schritten; Dosisescalationen möglich wenn ein CYP3A4-Induktor nötig ist
Erlaubte Vorbehandlung		
adjuvante oder neoadjuvante Therapie mit VEGF / VEGFR oder mTOR- gerichteten Wirkstoffen > 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
- Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2 oder andere immunregulatorische Rezeptoren / Mechanismen - systemische Therapie gegen das fortgeschrittene RCC oder innerhalb der letzten 2 Jahre bei aktiven Autoimmunerkrankungen - große Operationen ≤ 4 Wochen vor Randomisierung - andere Prüfpräparate ≤ 4 Wochen vor Randomisierung - Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung^d - immunsuppressive Medikamente ≤ 7 Tage vor Randomisierung^e - starke CYP3A4 / 5-Inhibitoren oder -Induktoren ≤ 7 Tage vor Randomisierung		
Erlaubte Begleitbehandlung		
Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen (durch Pembrolizumab) im Interventionsarm (Antihistaminikum, Analgetikum)		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
- Behandlungen, die auch als Vorbehandlung nicht erlaubt waren - jegliche systemische Krebstherapie - nur Sunitinib-Arm: Antiarrhythmika - nur Pembrolizumab + Axitinib-Arm: systemische Glukokortikoide (außer zur prophylaktischen Therapie allergischer Reaktionen und zur Behandlung von UEs)		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Sunitinib (Fragestellungen 1 und 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. eine erforderliche weitere Dosisreduktion führte zum dauerhaften Absetzen des Wirkstoffs b. Nephrektomie < 4 Wochen vor Randomisierung c. Längere Therapieunterbrechungen mussten mit dem Sponsor abgestimmt werden. d. Während der Studie waren symptomatische Bestrahlungen von Einzelläsionen oder des Gehirns nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt. e. Ausnahme: bei Metastasen im ZNS AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; CD137: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 9; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; KIT: Platelet-Derived Growth Factor Receptor; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed cell death Protein 1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Infection (Rezeptortyrosinkinase); UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor; ZNS: zentrales Nervensystem		

Studie CheckMate 9ER (Studie mit Cabozantinib + Nivolumab)

Die Studie CheckMate 9ER ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei vollständig resektablem Nierenzellkarzinom war erlaubt, falls das Rezidiv ≥ 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie aufgetreten ist. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status [KPS] ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem KPS < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Der IMDC-Score beinhaltet 6 Risikofaktoren. Anhand der Anzahl der bei den Patientinnen und Patienten vorliegenden Risikofaktoren erfolgt eine Zuordnung zu den Risikoprofilen gemäß IMDC-Score:

- günstiges Risikoprofil (IMDC-Score 0)
- intermediäres Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 2)
- ungünstiges Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Insgesamt wurden 651 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib + Nivolumab (N = 323) oder Sunitinib (N = 328) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / West-Europa / Nord-Europa vs. Rest der Welt) und Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ oder unbestimmt).

Die Behandlung mit Cabozantinib + Nivolumab und Sunitinib erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [20-22].

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm mit Nivolumab war auf 2 Jahre beschränkt.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Die in der Studie eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien sind in Tabelle 11 dargestellt.

Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 9ER

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie CheckMate 9ER relevant. Dies sind 74 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 72 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm. Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen für diese Teilpopulation vor. Diese werden für die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 herangezogen.

Studie KEYNOTE 426 (Studie mit Pembrolizumab + Axitinib)

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 klarzelligen Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der 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 sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (KPS $\geq 70\%$) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem

KPS < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der IMDC-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn.

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [22-24].

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm war durch die maximale Anzahl der erlaubten Zyklen (35 Zyklen) von Pembrolizumab beschränkt. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (06.01.2020) hatten 19 (4,4 % bezogen auf den Pembrolizumab + Nivolumab-Arm) Patientinnen und Patienten diese maximale Therapiedauer mit Pembrolizumab erreicht.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Die in der Studie eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien sind in Tabelle 11 dargestellt.

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 426

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 138 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 131 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm. Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen für diese Teilpopulation vor. Diese werden für die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 herangezogen.

2.3.3.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	
CheckMate 9ER	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder dem Studienende
Morbidität	
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine Nachbeobachtung nach letzter Gabe der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder dem Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation ^a
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
KEYNOTE 426	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung oder dem Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs und schwere UEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird
a. Es liegen für die Studie CheckMate 9ER sowohl Auswertungen mit einer 30-tägigen als auch mit einer 100-tägigen Nachbeobachtungszeit vor. Um einen vergleichbaren Nachbeobachtungszeitraum mit der Studie KEYNOTE 426 zu schaffen, werden im indirekten Vergleich die Auswertungen mit der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit für die Endpunkte UEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs herangezogen. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D(-3L): European Quality of Life-5 Dimensions(-3-Level); FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität (ausgenommen Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D in der Studie CheckMate 9ER), gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur in der Studie KEYNOTE 426 erhoben) und Nebenwirkungen sind in den Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.3.3.3 Datenschnitte

Studie CheckMate 9ER

Die Studie CheckMate 9ER ist noch laufend. Bisher liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (30.03.2020): präspezifizierte 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 165 Ereignissen, sowie finale Analyse des Endpunkts PFS
- 2. Datenschnitt (10.09.2020): präspezifizierte 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 211 Ereignissen

Der pU legt in Modul 4 D für den indirekten Vergleich Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor. Dieser wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie KEYNOTE 426

Die Studie KEYNOTE 426 ist noch laufend. Bisher liegen Ergebnisse zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (24.08.2018): präspezifizierte 1. Interimsanalyse mit dem Erreichen von 305 Ereignissen im Endpunkt PFS und nach mindestens 7 Monaten Nachbeobachtung aller Patienten nach Randomisierung
- 2. Datenschnitt (02.01.2019): nach Aufforderung der European Medicines Agency (EMA) post hoc durchgeführter Datenschnitt
- 3. Datenschnitt (06.01.2020): präspezifizierte 2. Interimsanalyse mit dem Erreichen von 487 Ereignissen des Endpunkts PFS und 74 % der endgültigen erforderlichen Ereignisse des Endpunkts Gesamtüberleben (oder 299 Todesfälle)

Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen zum 3. Datenschnitt zu Gesamtüberleben sowie zum 2. Datenschnitt zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 03. Datenschnitt entsprechend der Populationen der Fragestellungen entnimmt der pU der Publikation Powles 2020 [8]. In dieser Publikation sind jedoch keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen entsprechend der Populationen der Fragestellungen vorhanden, weshalb der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen auf den 2. Datenschnitt zurückgreift, die er aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab + Axitinib entnimmt [3,17,18]. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls für den Endpunkt Gesamtüberleben der 3. Datenschnitt und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen der 2. Datenschnitt herangezogen.

2.3.3.4 Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit [25-27]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass die betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind potenzielle Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) sowie auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [28].

Bezogen auf das Studiendesign sind die beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 ähnlich. Beide Studien sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. Auch die Gabe des Brückenkomparsators Sunitinib unterscheidet sich zwischen den beiden Studien nur marginal. Ausführliche Angaben zum Studiendesign und den Interventionen beider Studien sind Abschnitt 2.3.3.1 zu entnehmen.

Der pU nimmt den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Eine Erläuterung seitens des pU, inwieweit sich daraus eine Ähnlichkeit für die Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil ergibt, legt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. In beide Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Die jeweils für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil macht in beiden Studien mit 22 % (CheckMate 9ER) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus.

Angaben zu den Patientencharakteristika der für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) liegen nur für die Studie CheckMate 9ER vor. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen entsprechende Angaben. Da im Gegensatz zur Studie CheckMate 9ER für die Studie KEYNOTE 426 auch keine Angaben zur Teilpopulation mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil vorliegen (Fragestellung 2), lässt sich auch nicht indirekt mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulation der Studie KEYNOTE 426 der der Studie CheckMate 9ER ausreichend ähnlich ist.

Unabhängig davon ließen sich, analog zu Fragestellung 2, aus dem indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen resultiert wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien eine nicht ausreichende Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs. Das heißt, selbst wenn für die Fragestellung 1 die

Ähnlichkeit zwischen den beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 als gegeben angenommen würde, wäre – wie bei Fragestellung 2 – lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben auswertbar. Betrachtet man die vom pU in Modul 4 D vorgelegten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil), so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib + Nivolumab und Pembrolizumab + Axitinib. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) hat der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschnittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cabozantinib + Nivolumab (Stand zum 06.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 09.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib + Nivolumab (letzte Suche am 19.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend zieht der pU jedoch die Studie CheckMate 9ER als direkte Vergleichsstudie von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib zur Ableitung des Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.2).

Indirekter Vergleich

Da der pU keine RCT gegenüber einer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert, sucht er nach RCTs für einen adjustierten indirekten

Vergleich. Hierbei sucht er zunächst nach RCTs mit der zu bewertenden Intervention Nivolumab + Cabozantinib und identifiziert 1 relevante RCT zum Vergleich gegenüber Sunitinib:

- CA209-9ER (CheckMate 9ER): Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib [7]

Der pU gibt an, für den indirekten Vergleich eine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dem Brückenkomparator Sunitinib durchzuführen. Die Beschränkung auf Sunitinib als Brückenkomparator ist sachgerecht, da in der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante RCT mit Cabozantinib + Nivolumab und somit kein weiterer relevanter Brückenkomparator für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Anders als in der Fragestellung des pU formuliert, selektiert der pU jedoch gemäß der tabellarischen Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht nach Studien für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern beschränkt die Selektion ausschließlich auf Studien mit Pembrolizumab + Axitinib.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU für Pembrolizumab + Axitinib die folgende Studie:

- KEYNOTE 426: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib [8,9]

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib identifiziert.

2.4.2 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung zur Fragestellung 2 werden die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 eingeschlossen. Die Angaben zu den eingeschlossenen Studien sind Abschnitt 2.3.2 und Tabelle 5 zu entnehmen.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 (Abschnitt 2.3.2) dargestellt.

2.4.3 Studiencharakteristika

Die Angaben zu den Studiencharakteristika zu den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 sind Abschnitt 2.3.3 (Tabelle 6 und Tabelle 7) zu entnehmen.

2.4.3.1 Studiendesign

Studie CheckMate9ER (Studie mit Cabozantinib + Nivolumab)

Die Studie CheckMate 9ER ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt und ausführlich beschrieben.

Relevante Teilpopulation

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6) der Studie CheckMate 9ER relevant. Diese umfasst 249 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 256 im Sunitinib-Arm (siehe Tabelle 6). Die vom pU vorgelegten Auswertungen dieser Teilpopulation werden für die Nutzenbewertung für Fragestellung 2 herangezogen.

Studie KEYNOTE 426 (Studie mit Pembrolizumab + Axitinib)

Die Studie KEYNOTE 426 ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt und ausführlich beschrieben.

Relevante Teilpopulation

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Diese umfasst 294 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 298 im Sunitinib-Arm (siehe Tabelle 6). Die vom pU vorgelegten Auswertungen dieser Teilpopulation werden für die Nutzenbewertung für Fragestellung 2 herangezogen.

2.4.3.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426

Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 sind Abschnitt 2.3.3.2 und Tabelle 8 zu entnehmen.

2.4.3.3 Datenschnitte

Die Datenschnitte der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 sind in Abschnitt 2.3.3.3 dargestellt.

2.4.3.4 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien für die Fragestellung 2.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CheckMate 9ER		KEYNOTE 426	
	Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib
	N ^a = 249	N ^a = 256	N ^a = 298	N ^a = 294
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	60 (11)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	29 / 71	k. A.	k. A.
Abstammung, n (%)				
weiß	202 (81,1)	205 (80,1)	k. A.	k. A.
nicht weiß	47 (18,9) ^b	50 (19,5) ^b	k. A.	k. A.
nicht erfasst	0 (0)	1 (0,4)	k. A.	k. A.
geografische Region, n (%)				
Vereinigte Staaten / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa (CheckMate 9ER) bzw. Nordamerika / Westeuropa (KEYNOTE 426)	119 (47,8)	124 (48,4)	k. A.	k. A.
Rest der Welt	130 (52,2)	132 (51,6)	k. A.	k. A.
Karnofsky Performance Status, n (%)				
70	14 (5,6)	17 (6,6)	k. A.	k. A.
80	45 (18,1)	55 (21,5)		
90	86 (34,5)	92 (35,9)	k. A.	k. A.
100	104 (41,8)	91 (35,5)		
nicht erfasst	0 (0)	1 (0,4)	k. A.	k. A.
PD-L1-Status ^c , n (%)				
≥ 1 %	70 (28,1)	71 (27,7)	k. A.	k. A.
< 1 % oder unbestimmt	171 (68,7)	179 (69,9)	k. A.	k. A.
nicht erfasst	8 (3,2)	6 (2,3)	k. A.	k. A.
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT), n (%)				
IMDC-Score 0	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
IMDC-Score 1–2	188 (75,5)	188 (73,4)	k. A.	k. A.
IMDC-Score 3–6	61 (24,5)	68 (26,6)	k. A.	k. A.
Häufigste Lokalisation der Metastasen, n (%)				
Lunge	184 (73,9)	202 (78,9)	k. A.	k. A.
Lymphknoten	103 (41,4)	104 (40,6)	k. A.	k. A.
Knochen	58 (23,3)	65 (25,4)	k. A.	k. A.
Leber	62 (24,9)	46 (18,0)	k. A.	k. A.
Nebennierendrüse	24 (9,6)	28 (10,9)	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CheckMate 9ER		KEYNOTE 426	
	Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib
	N ^a = 249	N ^a = 256	N ^a = 298	N ^a = 294
Anzahl der Stellen mit mindestens 1 Läsion, n (%)				
1	42 (16,9)	51 (19,9)	k. A.	k. A.
2	75 (30,1)	65 (25,4)	k. A.	k. A.
3	65 (26,1)	68 (26,6)	k. A.	k. A.
4	40 (16,1)	48 (18,8)	k. A.	k. A.
≥ 5	26 (10,4)	22 (8,6)	k. A.	k. A.
Vorangegangene Nephrektomie, n (%)				
ja	159 (63,9)	174 (68,0)	k. A.	k. A.
nein	90 (36,1)	82 (32,0)	k. A.	k. A.
Vorangegangene Strahlentherapie, n (%)				
ja	36 (14,5)	39 (15,2)	k. A.	k. A.
nein	213 (85,5)	217 (84,8)	k. A.	k. A.
Sarkomatoide Merkmale, n (%)				
ja	30 (12,0)	36 (14,1)	k. A.	k. A.
nein	212 (85,1)	213 (83,2)	k. A.	k. A.
nicht erfasst	7 (2,8)	7 (2,7)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation b. eigene Berechnung c. Analysemethode IHC; Anzahl an gefärbten Tumorzellen unter mindestens 100 auswertbaren Tumorzellen IHC: Immunhistochemie; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Angaben zu den Patientencharakteristika der für die Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) liegen in Modul 4 D nur für die Studie CheckMate 9ER vor. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen entsprechende Angaben.

Eine vergleichende Beschreibung der Studienarme zwischen den beiden Studien ist somit für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 nicht möglich. In den Gesamtpopulationen der Studien befinden sich jedoch zum überwiegenden Anteil Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil (ca. 80 % in der Studie CheckMate 9ER und ca.

70 % in der Studie KEYNOTE 426). Daher werden die Patientencharakteristika der Gesamtpopulationen beider Studien in Anhang B in Tabelle 22 darstellt.

Innerhalb der Studie CheckMate 9ER und bezogen auf die relevante Teilpopulation sind die Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen hinreichend ausgewogen. Die Patientenpopulation ist im Mittel 61 Jahre alt. Im Cabozantinib + Nivolumab-Arm befinden sich etwas weniger Frauen (22 %) als im Sunitinib-Arm (29 %). Die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika wie KPS-Status, PD-L1-Status, Lokalisationsort der Metastasen und Anzahl der Stellen mit mindestens 1 Läsion sind zwischen den Armen der Studie CheckMate 9ER weitgehend vergleichbar.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 426 sind bezogen auf Gesamtpopulation zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang B, Tabelle 22).

2.4.3.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Angaben zu Behandlungsdauern und Beobachtungszeiten für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 liegen nicht vor. In den Gesamtpopulationen der Studien befinden sich jedoch zum überwiegenden Anteil Patientinnen und Patienten mit einem intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (ca. 80 % in der Studie CheckMate 9ER und ca. 70 % in der Studie KEYNOTE 426). Daher sind in Tabelle 10 Angaben zur mittleren bzw. medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere bzw. mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die Gesamtpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 dargestellt.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompparator
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib
CheckMate 9ER ^a		
Datenschnitt 10.09.2020		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	17,99 [0,2; 32,2]	15,90 [0,5; 33,1]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,50 [0,0; 32,9]	19,40 [0,0; 32,7]
Morbidität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkomparator
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
KEYNOTE 426^a		
Datenschnitt 02.01.2019		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	14,03 [0,03; 25,69]	10,42 [0,07; 25,76]
Median [Q1; Q3]	14,03 [6,90; 18,53]	10,42 [3,68; 15,61]
Mittelwert (SD)	13,03 (6,94)	10,19 (6,99)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	17,23 [k. A.]	15,51 [k. A.]
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs) ^b		
Median [Q1; Q3]	14,13 [7,89; 18,89]	11,34 [4,67; 15,97]
Mittelwert (SD)	13,44 (6,57)	10,93 (6,81)
Nebenwirkungen (SUEs) ^b		
Median [Q1; Q3]	14,49 [9,56; 19,12]	12,19 [6,60; 16,69]
Mittelwert (SD)	14,23 (6,05)	12,01 (6,36)
Datenschnitt 06.01.2020		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A. ^c	k. A. ^c
a. Es ist davon auszugehen, dass sich die Angaben auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten beziehen, konkrete Angaben liegen jedoch nicht vor b. ASaT-Population: 429 vs. 425 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Brückenkomparatorarm c. Aus der Publikation Powles 2020 [8] geht hervor, dass die Beobachtungsdauer zu diesem Zeitpunkt in beiden Armen gemeinsam betrachtet 30,6 Monate im Median beträgt. Eine Erklärung für den großen Unterschied im Median von etwa 15 Monaten zwischen dem 2. Datenschnitt (02.01.2019) und dem 3. Datenschnitt (06.01.2020) geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor. ASaT: All Subjects as Treated; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Studie CheckMate 9ER sowie innerhalb der Studie KEYNOTE 246 bestehen Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Gesamtpopulation. Die Unterschiede in den Behandlungsdauern und den Beobachtungsdauern für die UE-Endpunkte (zwischen den Armen einer Studie) sind auf

Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen.

Auch zwischen den Studien unterscheidet sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Eine Beschreibung findet sich im Rahmen der Ähnlichkeitsprüfung in Abschnitt 2.4.4.

2.4.3.6 Folgetherapien

Ergebnisse zu antineoplastischen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 nicht vor. Tabelle 11 zeigt für die Gesamtpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation bezogen auf die Gesamtpopulation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Intervention	Vergleich
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib		
CheckMate 9ER Datenschnitt 10.09.2020	Cabozantinib + Nivolumab N^a = 323	Sunitinib N^a = 328
Gesamt ^b	84 (26,0)	128 (39,0)
systemische Folgetherapie	56 (17,3)	112 (34,1)
Immuntherapie (PD-1/PD-L1-Inhibitoren und / oder CTLA-4-Inhibitoren)	20 (6,2)	95 (29,0)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	13 (4,0)	78 (23,8)
Angiogeneseinhibitoren	44 (13,6)	48 (14,6)
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020)	Pembrolizumab + Axitinib N^a = 432	Sunitinib N^a = 429
Gesamt ^b	k. A.	k. A.
systemische Folgetherapie	170 (39,4 ^c)	242 (56,4 ^c)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	25 (5,8 ^c)	169 (39,4 ^c)
VEGF- / VEGFR-Inhibitoren	153 (35,4 ^c)	159 (37,1 ^c)
andere ^d	47 (10,9 ^c)	54 (12,6 ^c)
a. Anzahl an Patientinnen und Patienten: Intention to treat b. einschließlich Strahlentherapie, Operation oder systemische Therapie; Patientinnen und Patienten konnten > 1 Folgetherapie erhalten haben. c. eigene Berechnung d. beinhaltet Doxorubicin, Everolimus, Glutaminase-Inhibitor (unspezifiziert), Ibrutinib, Interferon (unspezifiziert) Interferon-alfa-2a, Interferon-gamma, Prüfsubstanzen (unspezifiziert), Ipilimumab, Savolitinib, Temsirolimus, Vinblastin CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-(L)1: Programmed Death (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF(R): vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor(rezeptor)		

Ergebnisse zu antineoplastischen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 nicht vor.

In den Gesamtpopulationen der Studien befinden sich jedoch zum überwiegenden Anteil Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil (ca. 80 % in der Studie CheckMate 9ER und ca. 70 % in der Studie KEYNOTE 426). Daher sind in Tabelle 11 Angaben zu den Folgetherapien der Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 dargestellt.

Die Angaben in Tabelle 11 beziehen sich auf Folgetherapien, die die Patientinnen und Patienten im weiteren Krankheitsverlauf erhielten. Den Angaben ist somit nicht zu entnehmen, welche Therapie die Patientinnen und Patienten jeweils als 1. Folgetherapie erhalten haben. Im Folgenden können daher lediglich Aussagen dazu getroffen werden, ob die in den Leitlinien empfohlenen Folgetherapien zu irgendeinem Zeitpunkt im weiteren Krankheitsverlauf verabreicht wurden.

Für die im Interventionsarm der Studie CheckMate 9ER eingesetzte Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie (Cabozantinib + Nivolumab) ist in der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie [6] nicht definiert, welche Therapie standardmäßig als Folgetherapie eingesetzt werden sollte. Die Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien erhielten in der Studie CheckMate 9ER im weiteren Krankheitsverlauf überwiegend Angiogeneseinhibitoren.

Im Vergleichsarm der Studie CheckMate 9ER mit einer Sunitinib- Monotherapie erhielten von den Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien 74 % Immuntherapien (PD-1/PD-L1-Inhibitoren und / oder CTLA-4-Inhibitoren) als systemische Therapie im weiteren Krankheitsverlauf. Die S3-Leitlinie [6] empfiehlt als Folgetherapie die Gabe des PD-1-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab oder des Multikinase-Inhibitors Cabozantinib. Da für den aktuellen Datenschnitt jedoch nur die Wirkstoffklassen und nicht die einzelnen Wirkstoffe vorliegen, kann keine abschließende Aussage getroffen werden, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Nivolumab-Folgetherapie ist. Allerdings geht aus vorliegenden Daten zum 1. Datenschnitt hervor [7], dass zu diesem Datenschnitt knapp 2 Drittel derer, die eine systemische Folgetherapie erhalten hatten, Nivolumab als Wirkstoff erhielten.

Im Interventionsarm der Studie KEYNOTE 426 (Pembrolizumab + Axitinib) erhielten die Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie größtenteils VEGF / VEGFR-Inhibitoren als systemische Therapie im weiteren Krankheitsverlauf. Inwieweit sich darunter größtenteils die in der S3-Leitlinie [6] empfohlenen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) befinden, ist den vorliegenden Unterlagen zum 3. Datenschnitt nicht zu entnehmen, da nur Angaben zu den Wirkstoffklassen, jedoch nicht zu den Einzelwirkstoffe vorhanden sind. Allerdings geht aus den vorliegenden Daten zum 2. Datenschnitt hervor, dass die Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt zu einem großen Teil die TKIs Cabozantinib oder Sunitinib erhielten.

Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 426 mit einer Sunitinib-Monotherapie wurden im weiteren Krankheitsverlauf PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren und VEGF / VEGFR-Inhibitoren als eine nachfolgende Therapie eingesetzt. Wie oben beschrieben empfiehlt die S3-Leitlinie [6] in diesem Fall die Gabe von Nivolumab oder Cabozantinib. Auch hier liegen für den 3. Datenschnitt jedoch nur Angaben für die Wirkstoffklassen und nicht für die einzelnen Wirkstoffe vor. Allerdings geht aus vorliegenden Daten zum 2. Datenschnitt hervor, dass die Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie zu einem großen Teil Nivolumab als eine nachfolgende systemische Therapie erhalten haben.

2.4.4 Ähnlichkeit der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 für den indirekten Vergleich (auf Basis der Gesamtpopulationen)

Wie im vorherigen Abschnitt 2.4.3 beschrieben liegen zwar zu der Studie CheckMate 9ER, aber nicht zu der Studie KEYNOTE 426 Angaben für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 vor.

In den Gesamtpopulationen der Studien befinden sich jedoch zum überwiegenden Anteil Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil: ca. 80 % in der Studie CheckMate 9ER und ca. 70 % in der Studie KEYNOTE 426. In Anbetracht dieses hohen Anteils und unter Berücksichtigung des weitgehend gleichen Studiendesigns erscheint es sachgerecht, die nachfolgende Ähnlichkeitsprüfung auf Basis der Gesamtpopulationen vorzunehmen.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Studiendesign

Beide eingeschlossenen Studien sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. In beiden Studien wurde der IMDC-Score zu Studienbeginn erfasst, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score innerhalb der Studien möglich ist.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

In beiden Studien wurde eine Behandlung bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Dabei war sowohl die Verabreichung von Nivolumab in der Studie CheckMate 9ER auf 2 Jahre beschränkt als auch die Verabreichung von Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 426 auf 35 Zyklen (d. h. 2 Jahre) beschränkt (siehe Tabelle 7).

Die Beobachtung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte in beiden Studien bis zum Tod, für die Nebenwirkungen war die Beobachtungszeit in der Studie CheckMate 9ER auf 100 Tage und in der Studie KEYNOTE 426 auf 30 (UEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs) bzw. 90 Tage (SUEs) beschränkt (siehe Tabelle 8).

Insgesamt sind die geplanten Behandlungs- und Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen hinreichend ähnlich.

Die mediane Behandlungsdauer, bezogen auf die Gesamtpopulationen beider Studien (Tabelle 10), beträgt im Brückenarm (Sunitinib) der Studie CheckMate 9ER 15,9 Monate (2. Datenschnitt zum 10.09.2020) und in der Studie KEYNOTE 246 10,4 Monate (2. Datenschnitt zum 02.01.2019). Somit beträgt das Verhältnis der medianen Behandlungsdauer des kürzer behandelten zum länger behandelten Sunitinibarm 65 %. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie CheckMate 9ER ist um 5,5 Monate länger. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird allerdings für das Gesamtüberleben der 3. Datenschnitt (06.01.2020) herangezogen, zu dem in Modul 4 D keine Angaben zur Behandlungsdauer vorliegen. Es ist anzunehmen, dass sich zu diesem späteren Datenschnitt der Studie KEYNOTE 426 die Behandlungsdauer im Sunitinib-Arm verlängert und sich somit der Behandlungsdauer der Studie CheckMate 9ER annähert.

Analog zur Behandlungsdauer unterscheidet sich auch die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben im Brückenarm (Sunitinib) der Studien CheckMate 9ER mit 19,4 Monaten (2. Datenschnitt vom 10.09.2020) im Vergleich zur Studie KEYNOTE 426 mit 15,5 Monaten (2. Datenschnitt zum 02.01.2019) um knapp 4 Monate. Das Verhältnis des kürzer zum länger beobachteten Arm beträgt 80 %. Auch hier fehlen für die Studie KEYNOTE 426 Angaben zum 3. Datenschnitt (06.01.2020) zu den einzelnen Armen. Aus der Publikation Powles 2020 [8] geht hervor, dass die Beobachtungsdauer zu diesem Zeitpunkt in beiden Armen gemeinsam betrachtet 30,6 Monate im Median¹ beträgt. Wie bei der Behandlungsdauer ist auch bei der Beobachtungsdauer anzunehmen, dass sich zum späteren Datenschnitt in der Studie KEYNOTE 426 die Beobachtungsdauer im Sunitinib-Arm verlängert und sich der Beobachtungsdauer der Studie CheckMate 9ER annähert.

Die fehlenden Angaben zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowohl für die relevante Teilpopulation gemäß der Fragestellung als auch zu einzelnen Datenschnitten lassen eine Bewertung der Ähnlichkeit nur bedingt zu. Es wird jedoch auf Basis der vorhandenen Angaben davon ausgegangen, dass die Unterschiede weitgehend akzeptabel sind, sodass die Ähnlichkeitsannahme hierdurch nicht verworfen wird.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Patientencharakteristika

Angaben zu den Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung liegen nur für die Studie CheckMate 9ER vor (Tabelle 9). Die Prüfung der Ähnlichkeit erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 22).

¹ Eine Erklärung für den großen Unterschied im Median von etwa 15 Monaten zwischen dem 2. Datenschnitt (02.01.2019) und dem 3. Datenschnitt (06.01.2020) geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen der beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten sind in beiden Studien im Mittel 60 bis 61 Jahre alt und zu 80 % weißer Abstammung. Das Geschlechterverhältnis ist in beiden Studien ähnlich, etwa 1 Viertel der Patientinnen und Patienten sind weiblich.

Patientencharakteristika, die den Krankheitsschweregrad beschreiben, sind in Bezug auf den Karnofsky Performance Status (KPS) und die Lokalisation von Metastasen weitgehend zwischen den Patientinnen und Patienten ausgeglichen. Bei den sarkomatoiden Merkmalen lässt sich die Einschätzung nicht abschließend vornehmen, da für mehr als 30 % keine Angaben in der Studie KEYNOTE 426 vorliegen.

Vorbehandlung

Die Patientinnen und Patienten durften in beiden Studien eine adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie erhalten haben. Es liegen jedoch keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich eine adjuvante Therapie erhalten haben. In Bezug auf das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium waren alle Patientinnen und Patienten nicht vorbehandelt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der eine vorangegangene Nephrektomie erhalten haben, war in der Studie CheckMate 9ER mit etwa 70 % etwas geringer als in der Studie KEYNOTE 426 mit etwas über 80 %. Eine Strahlentherapie hatten in der Studie CheckMate 9ER etwa 14 % und in der Studie KEYNOTE 426 etwas unter 10 % erhalten.

Folgetherapien

Angaben zu den Folgetherapien der Gesamtpopulation sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Die Angaben in Tabelle 11 beziehen sich auf Folgetherapien, die die Patientinnen und Patienten im weiteren Krankheitsverlauf erhielten. Den Angaben ist somit nicht zu entnehmen, welche Therapie die Patientinnen und Patienten jeweils als 1. Folgetherapie erhalten haben. Insgesamt können daher aus Basis der vorliegenden Angaben nur bedingt Aussagen zur Ähnlichkeit der Studien bezogen auf die eingesetzten Folgetherapien getroffen werden.

In der Studie CheckMate 9ER erhielten im Sunitinib-Arm 34 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie im weiteren Krankheitsverlauf. Dabei handelte es sich hauptsächlich um eine Immuntherapie bestehend aus PD 1/PD-L1-Inhibitoren und / oder CTLA-4-Inhibitoren. Der Anteil mit einer nachfolgenden systemischen Therapie war in der Studie KEYNOTE 426 höher und lag bei 56 % der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm. Gleich große Anteile der Patientinnen und Patienten erhielten dabei im weiteren Krankheitsverlauf PD1/PD-L1-Inhibitoren und / oder VEGF/VEGFR-Inhibitoren. Da keine Angabe der einzelnen Wirkstoffe für den jeweils relevanten Datenschnitt vorliegt, ist eine Beurteilung erschwert, ob es sich dabei um die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe Cabozantinib oder Nivolumab handelt.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Die Gabe des Brückenkomparators Sunitinib erfolgte in beiden Studien in Bezug auf die Dosierung sowie möglicher Dosisreduktionen bzw. -unterbrechungen in vergleichbarer Art (siehe Tabelle 7). Für den Brückenkomparator Sunitinib liegt somit eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Studie CheckMate 9ER und der Studie KEYNOTE 426 vor.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

In der Gesamtschau gibt es Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Diese Unsicherheiten sind in erster Linie dadurch bedingt, dass Angaben für die relevanten Datenschnitte und für die Populationen gemäß den für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Fragestellung 2 fehlen. Diese führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

2.4.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib; Gesamtpopulation

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib							
CheckMate 9ER	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							
KEYNOTE 426	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird in beiden Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich jeweils durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.6.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie CheckMate 9ER

Aus Sicht des pU sprechen die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie CheckMate 9ER für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studienpopulation der Studie CheckMate 9ER decke die für die Fragestellungen relevanten Teilpopulationen vollständig ab. Es seien über 80 % Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung eingeschlossen worden. Zusätzlich sei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC auf etwa 25 % beschränkt worden, was die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem Nierenzellkarzinom abbilden würde. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus in den betrachteten Studienarmen entsprechen aus Sicht des pU jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation [20,22].

Studie KEYNOTE 426

Aus Sicht des pU sprechen die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 426, die Patientencharakteristika und das Studiendesign für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. In die Studie KEYNOTE 426 seien überwiegend Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung eingeschlossen (> 79 %) worden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus in den betrachteten Studienarmen entsprechen aus Sicht des pU jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation [22,23].

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

2.4.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.6.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])
 - Symptomatik (Symptomskala des European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 ^b)	SUEs	Schwere UE ^s ^c	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{c, d}	Weitere spezifische UEs
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib											
CheckMate 9ER	ja	nein ^e	nein ^f	nein ^e	nein ^f	ja ^g	ja ^g	ja ^g	nein ^h	nein ^h	nein ⁱ
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib											
KEYNOTE 426	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja ^j	ja ^j	ja ^j	nein ^k	nein ^k	nein ^l
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein ^m	nein ^m	nein ^m	nein ^m	nein ⁿ	nein ⁿ	nein ⁿ	nein ^m	nein ^m	nein ^m
a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b. gemessen über die Funktionsskalen sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. In beiden Studien war die Erhebung der immunvermittelten UEs jeweils präspezifiziert und erfolgte anhand einer kontinuierlich aktualisierten PT-Liste. e. keine verwertbaren Daten vorhanden aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen; durch die zeitlich versetzte Erhebung der PROs wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet. f. Endpunkt nicht erhoben g. ohne Erfassung der PTs, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, d. h. „Progression bösartiger Neubildungen“, „Metastasen im Zentralnervensystem“ und „Knochenmetastasen“ h. Es liegen nur Ergebnisse zu den einzelnen immunvermittelten UEs vor; jedoch keine Gesamtraten zu den immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs. i. Wegen fehlender Daten zur relevanten Teilpopulation für die Studie KEYNOTE 426 wurden für die Studie CheckMate 9ER keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt. j. ohne Erfassung der PTs, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, d. h. „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ k. Es liegen keine Ergebnisse entsprechend der Populationen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen vor. l. keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich m. Es liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor. n. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 14 und Abschnitt 2.4.6.2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-3L: European Quality of Life-5 Dimensions-3-Level; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) liegen für beide Studien keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind jeweils ungleiche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen. Durch diese zeitlich versetzte Erhebung der PROs wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet.

In der Studie CheckMate 9ER wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm das Cabozantinib dauerhaft oral eingenommen, Nivolumab wurde jedoch nur alle 2 Wochen als Infusion verabreicht (siehe Tabelle 7). Die PROs wurden in diesem Arm alle 2 Wochen jeweils zu Beginn des Zyklus, d. h. jeweils vor der Gabe von Nivolumab erhoben. Im Sunitinib-Arm wurde Sunitinib kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. Die PROs wurden jeweils zu Beginn des Zyklus und nach 3 Wochen erhoben.

In der Studie KEYNOTE 426 wurde im Pembrolizumab + Axitinib-Arm das Pembrolizumab 1-malig zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht (siehe Tabelle 7). Die PROs wurden in den ersten 24 Wochen der Studie jeweils an Tag 1 eines Zyklus erhoben, also alle 3 Wochen. Im Vergleichsarm wurde Sunitinib kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause (siehe Tabelle 7). PROs wurden in den ersten 24 Studienwochen an Tag 1 eines Zyklus und zusätzlich nach 4 Wochen an Tag 29 des jeweiligen Zyklus erhoben. Nach Woche 24 wurden PROs in beiden Studienarmen parallel alle 6 Wochen zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben (bzw. zu Beginn jedes 2. Zyklus im Pembrolizumab + Axitinib-Arm).

Durch die beschriebene zeitlich versetzte Erhebung der PROs in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet. Beispielsweise ist in der Studie CheckMate 9ER im Sunitinib-Arm unmittelbar nach einer 3-wöchigen Behandlungsphase eine hohe Belastung der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung zu erwarten. Demgegenüber wurden die PROs im Cabozantinib + Nivolumab-Arm jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben. Im Gegensatz zum Interventionsarm werden im Vergleichsarm demnach neben den Erhebungen zu Zyklusbeginn auch Erhebungen zu einem Zeitpunkt mit potenziell hoher Belastung durch die Behandlung berücksichtigt, hieraus ergibt sich möglicherweise ein Vorteil zugunsten der Intervention.

Die Ergebnisse der PROs (gemessen über EORTC-QLQ-C30; FKSI-DRS und EQ-5D VAS) liefern aufgrund der ungleich abgebildeten Behandlungsverläufe in den jeweiligen Studienarmen keine verwertbaren Daten und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen.

2.4.6.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 ^b)	SUE ^c	Schwere UE ^{c, d}	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UE ^s ^d	Weitere spezifische UEs
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib												
CheckMate 9ER	N	N	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	H ^f	H ^f	H ^g	— ^c	— ^c	— ^h
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib												
KEYNOTE 426	N	N	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	H ^f	H ^f	H ^g	— ^c	— ^c	— ^c
a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 b. gemessen über die Funktionsskalen sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 c. ohne Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. e. keine (verwertbaren) Daten vorhanden; zur Begründung siehe Tabelle 13 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch h. Wegen fehlender Daten zur relevanten Teilpopulation für KEYNOTE 426 wurden für die CheckMate 9ER keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.												
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-3L: European Quality of Life-5 Dimensions-3-Level; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand des FKSI-DRS und der Symptomskala des EORTC QLQ-C30), des Gesundheitszustands (gemessen über die VAS des EQ-5D) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30) liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor (siehe Tabelle 13). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein als dieser die patientenberichteten Endpunkte erhoben mittels

EQ-5D VAS, FKSI-DRS und EORTC-CLQ-C30 ebenfalls nicht für den indirekten Vergleich heranzieht, ohne allerdings sein Vorgehen zu begründen.

Ebenso erfolgt keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die übergeordneten Endpunkte der immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs, sowie für weitere spezifische UE-Endpunkte, da hier ebenfalls keine verwertbaren Daten vorliegen. Der pU schließt immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und weitere spezifische UEs nicht in seine Bewertung für den indirekten Vergleich ein. Folglich erfolgt durch den pU für diese beiden Endpunkte keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Bei den übergeordneten Endpunkten schwere UEs und SUEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils hoch. Häufigkeitsangaben zu den Gründen des Therapieabbruchs liegen in beiden Studien dabei nicht getrennt nach den relevanten Teilpopulationen gemäß Fragestellungen vor und für die KEYNOTE 426 zudem nicht für den verwendeten Datenschnitt. Auch fehlen Angaben für beide Studien zu Beobachtungsdauern der Endpunkte in den Behandlungsarmen getrennt nach Fragestellungen zu den verwendeten Datenschnitten. Die Einschätzung dieser Verzerrungspotenziale der Ergebnisse als hoch stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Ergebnisse, die in einer der beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, haben nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen für keinen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die in den einzelnen Studien verwertbare Daten vorliegen, ausreichend ergebnissichere Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Nur für das Gesamtüberleben liegen also für die vorliegende Bewertung Daten vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen. Dies stimmt nicht mit dem Vorgehen des pU überein, der neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die Endpunkte UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie schwere UEs für einen adjustierten indirekten Vergleich heranzieht.

2.4.6.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung. Effektschätzungen zu den ergänzend dargestellten Endpunkten SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) finden sich in Tabelle 24 in Anhang E.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	249 ^d	n. e. 71 (28,5)	256 ^d	29,47 [23,82; n. b.] 101 (39,5)	0,62 [0,45; 0,84]; 0,002
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020)	294 ^d	k. A. 116 (39,5)	298 ^d	k. A. 154 (51,7)	0,63 [0,50; 0,81]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e : Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,98 [0,66; 1,46]
Morbidität					
Symptomatik (FKSI-DRS)			keine verwertbaren Daten ^f		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)			nur in Studie KEYNOTE 426 erhoben		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^f		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebens- qualität (EORTC-QLQ-C30)			nur in Studie KEYNOTE 426 erhoben		
Nebenwirkungen					
UEs ^g (ergänzende Darstellung)					
Nachbeobachtung 30 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	0,46 [0,43; 0,49] 245 (99,6)	249	0,36 [0,33; 0,43] 246 (98,8)	–
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 286 (97,9)	295	k. A. 295 (100)	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppen- unterschied
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Vergleich Studie					
SUEs ^g					
Nachbeobachtung 100 bzw. 90 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	16,82 [12,22; 23,66] 124 (50,4)	249	19,25 [11,20; n. e.] 110 (44,2)	0,89 [0,69; 1,16]; 0,401
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 136 (46,6)	295	k. A. 116 (39,3)	1,08 [0,84; 1,39]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					— ^h
schwere UEs ^{g, i}					
Nachbeobachtung 30 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	4,37 [2,79; 5,78] 190 (77,2)	249	2,76 [2,10; 4,40] 176 (70,7)	0,86 [0,70; 1,06]; 0,177
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 228 (78,1)	295	k. A. 220 (74,6)	0,90 [0,75; 1,08]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					— ^h
Abbruch wegen UEs ^g					
Nachbeobachtung 30 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	n. e. 74 (30,1)	249	n. e. 41 (16,5)	1,46 [0,99; 2,15]; 0,054
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 87 (29,8)	295	k. A. 44 (14,9)	1,82 [1,26; 2,63]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					— ^h
immunvermittelte SUEs			keine verwertbaren Daten ^f		
immunvermittelte schwere UEs			keine verwertbaren Daten ^f		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppen- unterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
a. Median und 95 %-KI: unstratifizierter Produkt-Limit-Schätzer in der Studie CheckMate 9ER b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell in der Studie CheckMate 9ER stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT c. p-Wert: in der Studie CheckMate 9ER mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT, in der Studie KEYNOTE 426 mittels Wald-Test berechnet d. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation gemäß Fragestellung 2 e. indirekter Vergleich nach Bucher [29] f. Begründung siehe Tabelle 13 g. ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung (siehe Tabelle 13) h. Keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (siehe Abschnitt 2.4.6.2). i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird zudem das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 als hoch eingeschätzt. Die

Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen sind somit nicht ausreichend ergebnissicher. Für diese Endpunkte wird daher kein indirekter Vergleich durchgeführt und kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Diese Einschätzung stimmt nicht mit der des pU überein, der für alle von ihm betrachteten Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen indirekte Vergleiche durchführt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des direkten Vergleichs gegenüber Sunitinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Morbidität

In den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 liegen keine verwertbaren Daten zu Endpunkten der Kategorie Morbidität vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit dem pU überein als dieser ebenso beschreibt, dass für den indirekten Vergleich zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (erhoben mittels FSKI-DRS) keine geeigneten Daten vorliegen. Er ordnet die Instrumente EQ-5D VAS und FSKI-DRS jedoch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CheckMate 9ER wurde der Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU ordnet die Instrumente EQ-5D-3L Index, EQ-5D VAS, FSKI-19 und FSKI-DRS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und beschreibt, dass für die relevante Teilpopulation keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich vorliegen. Allerdings leitet der pU auf Basis der Studie CheckMate 9ER für den direkten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in beiden Studien ist für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich möglich. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

(CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs auf Basis des indirekten Vergleichs ableitet. Allerdings leitet er auf Basis der Studie CheckMate 9ER für den direkten Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Sunitinib einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden für mehrere spezifische UEs, jedoch nicht für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs ab.

2.4.6.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib + Nivolumab liegen lediglich Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß IMDC-Score für den indirekten Vergleich vor. Folglich wird in der Nutzenbewertung das folgende in den Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 präspezifizierte Subgruppenmerkmal betrachtet.

- Risikoprofil (intermediär [IMDC-Score 1 bis 2] vs. ungünstig [IMDC-Score 3-6])

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 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.

Der pU stellt im Dossier zwar nicht dar, ob eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zum Subgruppenmerkmal Risikoprofil vorliegt. Allerdings legt der pU Ergebnisse der Subgruppen vor. Hierbei zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib + Nivolumab und Pembrolizumab + Axitinib. Eine eigene Berechnung ergab, dass keine statistisch signifikante Interaktion vorliegt.

2.4.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

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.

2.4.7.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.6 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. k. A. 0,98 [0,66; 1,46]; k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	keine Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	keine Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. ungleiche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen innerhalb einer Studie d. In der Studie CheckMate 9ER wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. e. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit wird kein indirekter Vergleich zur Ableitung herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.6.2) EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.4.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Nivolumab, Fragestellung 2

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine (verwertbaren) Daten vor.	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Sunitinib für die Fragestellung 2 weder positive noch negative Effekte von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab + Axitinib.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
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. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden. c. In die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status < 70 % übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cabozantinib. Demnach ist Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab indiziert für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen [20].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

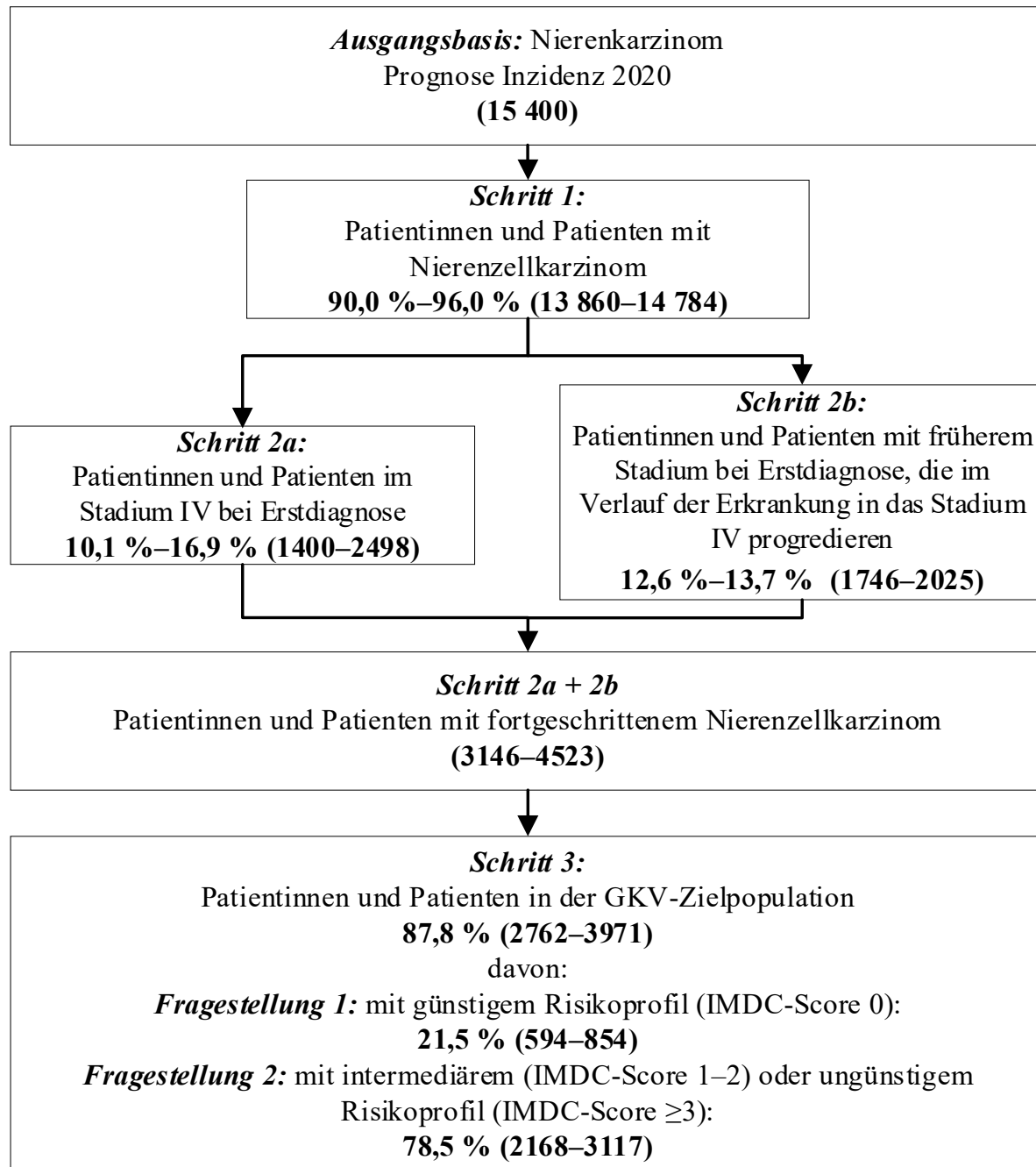
- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht trotz der Verfügbarkeit verschiedener Kombinationen von systemischen Therapien weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit und verbessertem Nebenwirkungsprofil für die Behandlung aller Risikoprofile.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom mit ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) C64 abgeleitet. Als

Ausgangsbasis verwendet der pU die vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 15 400 Personen [30].

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom (Ausgangsbasis) wird vom pU mit einer Spanne von 90,0 % bis 96,0 % angenommen. Den Anteil von 90,0 % entnimmt er der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [6]. Den Anteil von 96,0 % entnimmt er dem Bericht Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI [30]. Dies entspricht 13 860 bis 14 784 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Laut pU können als Näherung Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zugeordnet werden.

Der pU berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden. Der pU ermittelt eine Spanne von 10,1 % bis 16,9 % [30,31] im Stadium IV bei Erstdiagnose. Auf Basis der Angaben des pU ergeben sich 1400 bis 2498 Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren

Des Weiteren werden ausgehend von einem Anteil von 83,1 % bis 89,9 % (abgeleitet aus Schritt 2a) der Patientinnen und Patienten, die in den Stadien I bis III erstdiagnostiziert werden diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progredieren. Die Grundlage dafür ist das Ergebnis einer Auswertung einer internationalen Datenbank. Über einen Zeitraum der Nachbeobachtung im Median von 53 Monaten traten bei 15,2 % von insgesamt 8873 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation ein Rezidiv auf [32]. Ein Rezidiv wurde bei Wolff et al. definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [32]. Der pU berechnet schließlich einen Anteil derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren von 12,6 % ($83,1 \% \cdot 15,2 \%$) bis 13,7 % ($89,9 \% \cdot 15,2 \%$). Auf Basis seiner Angaben ergeben sich 1746 bis 2025 Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

Schritt 2a + 2b: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU schließlich den Anteil derjenigen mit Erstdiagnose im Stadium IV (10,1 % bis 16,9 %; Schritt 2a) und den Anteil derjenigen, die aus Stadium I bis III

in das Stadium IV progredieren (12,6 % bis 13,7 %; Schritt 2b). Daraus ergibt sich eine Spanne von 3146 bis 4523 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,8 % [33,34] ermittelt der pU eine Anzahl von 2762 bis 3971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Für die Fragestellungen nach Risikoprofil (IMDC-Score) ergeben sich laut pU aus einer internationalen bevölkerungsbezogenen Studie von Ko et al. aus dem Jahr 2015 [35] 21,5 % mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) und 78,5 % mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1).

Bezogen auf die vom pU ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben sich

- 594 bis 854 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1) und
- 2168 bis 3117 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden das Vorgehen sowie die verwendeten Anteile eingeordnet.

Im Abgleich mit der Neuberechnung im vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2020 im selben Anwendungsgebiet (2. Addendum zum Auftrag A19-95) [36] ist die Verwendung der prognostizierten Inzidenz für Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom als Ausgangsbasis für eine Erstlinienbehandlung sowie die verwendete Progressionsrate von 15,2 % von Wolff et al. (Schritt 2b) nachvollziehbar.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Grundsätzlich ist die Verwendung einer Spanne für die Anteilswerte nachvollziehbar, wobei die Untergrenze von 90,0 % auf den Bericht Krebs in Deutschland für 2007/2008 des RKI und der Anteil von 96,0 % auf den Bericht für 2015/2016 des RKI [30] zurückzuführen ist. Somit spiegelt die Obergrenze den aktuellsten Datenstand wider.

Zu Schritt 2a und 2b: Stadienverteilung der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose

Der pU verwendet in Schritt 2a eine Spanne von 10,1 % bis 16,9 % für diejenigen im Stadium IV bei Erstdiagnose und gibt als Quellen den Bericht Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI [30] sowie eine deutschlandweite Auswertung über die Betrachtungsjahre 2000 bis 2018

der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) [31] an. Die Herleitung des Anteilswertes für die Untergrenze von 10,1 % ist in der zitierten Quelle nicht im Detail beschrieben und somit nicht nachvollziehbar. Die vom pU im aktuellen Verfahren herangezogene Obergrenze von 16,9 % berücksichtigt nicht diejenigen mit unbekanntem Stadium. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Bildung einer Spanne der Unsicherheit bei der Stadienverteilung der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose am besten Rechnung tragen würde. Zusammenfassen ist die Obergrenze aber aufgrund der aktuelleren Datenbasis plausibel.

Analog zu Schritt 2a ist die Untergrenze der sich bei Erstdiagnose in den vorherigen Stadien I bis III befindlichen Patientinnen und Patienten in Schritt 2b der vom pU angesetzten Spanne von 83,1 % plausibel und die Obergrenze von 89,9 % nicht nachvollziehbar.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass die Operationalisierung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms über das UICC-Stadium IV mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist. Der pU führt aus, dass einerseits Patientinnen und Patienten bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. Andererseits umfasst das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen.

Aufteilung nach Risikoprofilen

Für die Aufteilung nach IMDC-Scores veranschlagt der pU Anteilswerte basierend auf der Studie von Ko et al. [35]. In dieser bevölkerungsbasierten Studie wurden Patientinnen und Patienten aus Kanada, USA, Griechenland, Japan, Singapur, Südkorea und Dänemark eingeschlossen. Für die Patientengruppe mit erhaltener Zweitlinientherapie wurde retrospektiv die Aufteilung nach Risikoprofilen gemäß IMDC-Score zu Beginn der Erstlinientherapie analysiert. Unter anderem Patientinnen und Patienten, die keinen Progress erleiden und somit keine Zweitlinientherapie erhalten, wären bei dieser so ermittelten Risikoprofilverteilung nicht berücksichtigt. Zum einen ist unklar, inwieweit eine Risikoprofilverteilung, die auf einer Patientenpopulation mit erhaltener Zweitlinientherapie beruht, auf alle Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, übertragbar ist. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Zusammenfassend wurde bereits im Rahmen des Addendums [36] die Verwendung der Angaben aus der prospektiven registerbasierten Studie von Goebell et al. [37] für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation nach Risikoprofilen empfohlen, da die IMDC-Scores dabei für diejenigen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu Beginn der Erstlinientherapie im deutschen Kontext erhoben wurde [37]. Es ist jedoch aufgrund der relativ hohen Rate an fehlenden Werten in Goebell et al. [37] dennoch auf Unsicherheit hinzuweisen. Demnach ergeben sich nach eigenen Berechnungen aus der Studie von Goebell et al. [37] unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum IMDC-Score Anteile von 19,1 % bei Vorliegen eines günstigen Risikoprofils (IMDC-Score 0) und 80,9 % bei Vorliegen eines intermediären (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigen Risikoprofils (IMDC-Score ≥ 3). Die

Angaben des pU aus der Studie von Ko et al. weichen geringfügig ab, liegen jedoch in einer ähnlichen Größenordnung.

Einordnung in vergangene Verfahren

Im Abgleich mit der Neuberechnung im vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2020 [36] im selben Anwendungsgebiet liegt die dort ausgewiesene Gesamtzahl von 3533 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU aktuell ausgewiesenen Gesamtspanne von 2762 bis 3971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Abweichung für die gesamte Zielpopulation ergibt sich insbesondere durch die Verwendung von breiteren Spannen für die Anteilswerte, was grundsätzlich nachvollziehbar ist. Für einige Anteilswerte, wie z. B. diejenigen mit Erstdiagnose in Stadium IV (Untergrenze von Schritt 2a) sowie die Anteilswerte zur Aufteilung nach Risikoprofilen (Schritt 3) erscheinen andere Anteilswerte geeigneter um der Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Gesamtbewertung

Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen – sowohl für beide Fragestellungen zusammen als auch für die einzelnen Fragestellungen – trotz der beschriebenen Unsicherheiten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die vom RKI [38] erwartete Änderung der Inzidenz zwischen dem Jahr 2016 und 2020 für die Jahre 2021 bis 2026 fortgeschrieben werden kann. Die 5-Jahres-Prävalenz berechnet er durch eine Extrapolation auf Basis der Daten des RKI von 2007 bis 2016 [39].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

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

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib [nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)] oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen im Wesentlichen den Fachinformationen [20,21,23,24,40,41]. Da in den Fachinformationen [20,23,24,40,41] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU legt rechnerisch für die Kombination von Cabozantinib und Nivolumab 1 gesamtes Jahr zugrunde und gibt an, dass die Behandlungsdauer für Nivolumab maximal 2 Jahre beträgt. Laut den Fachinformationen sollte Nivolumab [21] bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung gegeben werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab macht der pU Angaben für die Therapie im 1. Jahr und ab dem 2. Jahr. Demnach wird Nivolumab zusammen mit Ipilimumab zunächst jeweils alle 3 Wochen für die ersten 4 Wochen infundiert, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab in einem Dosierungsintervall von entweder alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen [21,41]. Er geht für Nivolumab im 1. Jahr von insgesamt 14 bis 24,1 Behandlungstagen aus und ab dem 2. Jahr von insgesamt 13 bis 26,1 Behandlungstagen. Im 1. Jahr ergibt sich für Nivolumab bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr eine leicht niedrigere Anzahl von 13,3 Behandlungstagen. Unter Berücksichtigung angebrochener Zyklen aus dem 1. Jahr kann die Anzahl der Zyklen ab dem 2. Jahr leicht abweichen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [20,21,23,24,40,41].

Der Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab während der Kombinationsphase mit Ipilimumab richtet sich jeweils nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [42] zugrunde.

Für Axitinib gibt der pU an, dass er für den Verbrauch von einer Dosis von 2-mal täglich 5 mg ausgeht [24]. Laut Fachinformation [24] kann die Dosis, u. a. wenn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, auf 2-mal täglich 7 mg bzw. maximal 2-mal täglich 10 mg erhöht werden. Der vom pU angesetzte Verbrauch ist für die Untergrenze nachvollziehbar. Für die Obergrenze kann der Verbrauch bei 2-mal täglich 10 mg und damit höher liegen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist zum Teil nachvollziehbar. Für Pembrolizumab und Avelumab sowie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib berücksichtigt der pU nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie. Für Avelumab ist laut Fachinformation [40] eine Prämedikation zu geben, die der pU ebenfalls nicht berücksichtigt. Für Axitinib setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar.

Für Pembrolizumab und Avelumab sowie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigt der pU für Nivolumab die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für das 1. Jahr, jedoch nicht für das Folgejahr. Er weist den Betrag für die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Nivolumab für die von ihm angenommene Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) korrekt aus. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er allerdings die Beträge für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Für Ipilimumab berücksichtigt er korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 145 747,15 € bis 146 982,28 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Nivolumab korrekt die Kosten für

die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Jedoch berücksichtigt er nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. für die Infusionstherapie.

Im Folgenden werden die zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab sind plausibel. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Axitinib sind für die vom pU angesetzte Dosis plausibel. Die Obergrenze kann aufgrund eines höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) abweichend zu den Angaben des pU höher liegen. Für Pembrolizumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe, jedoch berücksichtigt er nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab stellt der pU die Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr und ab dem 2. Jahr dar. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für das 1. Jahr sind überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.1) und für die Obergrenze plausibel. Für Ipilimumab sind die Arzneimittelkosten plausibel. Er weist den Betrag für die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Nivolumab für die von ihm angenommene Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) korrekt aus. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er allerdings die Beträge für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Für Ipilimumab berücksichtigt er korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Er berücksichtigt zudem nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie. Die Arzneimittelkosten für die Therapie mit Nivolumab (Monotherapie) ab dem 2. Jahr sind unter Berücksichtigung der vom pU verwendeten Anzahl an Behandlungstagen weitestgehend plausibel. Unter Berücksichtigung angebrochener Zyklen aus dem 1. Jahr kann die Anzahl der Zyklen ab dem 2. Jahr leicht abweichen. Der pU macht für Nivolumab ab dem 2. Jahr keine Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe oder für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Infusionstherapie.

Die Arzneimittelkosten für Avelumab sind plausibel. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Axitinib ist für die vom pU angesetzte Dosis plausibel. Die Obergrenze kann aufgrund eines höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.1) abweichend zu den Angaben des pU höher liegen. Für Avelumab berücksichtigt der pU nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie sowie die Kosten für die Prämedikation. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Avelumab sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass neben Cabozantinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab) weitere Wirkstoffe für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung stehen und daher Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen wird. Der pU macht zudem Angaben zu Therapieabbrüchen und nennt korrekt die Kontraindikationen für Cabozantinib.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cabozantinib ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ■ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ■ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ■ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
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. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden. c. In die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status < 70 % übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cabozantinib + Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, davon:	2762–3971	Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen – sowohl für beide Fragestellungen zusammen als auch für die einzelnen
	mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1)	594–854	Fragestellungen, trotz der vom pU verwendeten Anteile für diejenigen mit Erstdiagnose in Stadium IV
	mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2)	2168–3117	(Untergrenze von Schritt 2a) sowie die Anteilswerte zur Aufteilung nach Risikoprofilen (Schritt 3) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Cabozantinib + Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 0)	144 824,15–145 129,18	0	923,00–1853,10	145 747,15–146 982,28	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Nivolumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Jedoch berücksichtigt er nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie.

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)	1. Jahr: 102 254,24–102 559,27 Folgejahr ^b : 79 308,84–79 613,87	0	1. Jahr: 1278,00–1995,10 Folgejahr ^b : keine Angabe	1. Jahr: 103 461,24–104 696,37 Folgejahr ^b : keine Angabe	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten für Nivolumab für das 1. Jahr ist überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.1) und für die Obergrenze plausibel. Für Ipilimumab sind die Arzneimittelkosten plausibel. Er weist den Betrag für die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Nivolumab für die von ihm angenommene Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) korrekt aus. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er allerdings die Beträge für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Für Ipilimumab berücksichtigt er korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Er berücksichtigt zudem nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie. Die Arzneimittelkosten für die Therapie mit Nivolumab (Monotherapie) ab dem 2. Jahr sind unter Berücksichtigung der vom pU verwendeten Anzahl an Behandlungstagen weitestgehend plausibel. Unter Berücksichtigung angebrochener Zyklen aus dem 1. Jahr kann die Anzahl der Zyklen ab dem 2. Jahr leicht abweichen. Der pU macht keine Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe oder für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Infusionstherapie.

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Axitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risiko-profil (IMDC-Score ≥ 0)	146 574,40	0	1235,40	147 809,80	Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab und Avelumab sind plausibel. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Axitinib ist für die vom pU angesetzte Dosis plausibel. Die Obergrenze kann aufgrund eines höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) höher liegen. Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab und Avelumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Pembrolizumab und Avelumab berücksichtigt er nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie sowie nicht die Kosten für die Prämedikation bei Avelumab.
Avelumab + Axitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	145 920,85	0	1853,10	147 773,95	

a. Angaben des pU

b. Die Angaben für das Folgejahr beziehen sich ausschließlich auf eine Monotherapie mit Nivolumab.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt in der Kombinationstherapie mit Nivolumab 40 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 20 mg täglich, und danach auf 20 mg alle zwei Tage. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

Männliche wie auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Cabozantinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- *Gastrointestinale Perforationen*
- *Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln*
- *Thromboembolische Ereignisse*
- *Blutungen (Grad ≥ 3)*
- *Wundheilungsstörungen*
- *Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*
- *Osteonekrose*

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 08.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) [online]. 2019 [Zugriff: 08.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 043/017OL [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
7. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 829-841. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.

8. Powles T, Plimack ER, Soulieres D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(12): 1563-1573. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116-1127. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
10. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 9ER) [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141177>.
11. Bristol-Myers Squibb International. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma [online]. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20.
12. Ono Pharmaceutical. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib Versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (ONO-4538-81/CA2099ER) [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184076>.
13. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
14. Merck Sharp & Dohme. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331>.
15. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17.

16. Merck Sharp & Dohme. Eine randomisierte, offene Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sunitinib als Erstlinienbehandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00011432>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf.
18. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/#dossier>.
19. 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.
20. Ipsen Pharma. Cabometyx 20mg/40 mg/60 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. MSD Sharp & Dohme. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 17.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Pfizer. Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 17.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
26. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. BMC Med Res Methodol 2020; 20(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.
27. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.

28. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. BMC Med 2014; 12: 93. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.
29. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
30. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
31. Hoshcke B, Schmidt AF. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. 2020. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Veroeffentlichungen/thumbID.php?id=X%2FA%2FrQAJgpswVrL5a8MJ8lzxPMpUN9fAYQHlozrICf9Zqm%2FPUzLQljYCsaJsy1b3XPxvk1c7h5A0CeWkb8kNpQ7%2BNcADbYfGZw%2FlmW%2BbAfJPuyHSV1DUxg%3D%3D.
32. Wolff I, May M, Hoshcke B et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. Eur J Surg Oncol 2016; 42(5): 744-750. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.009>.
33. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2010, 31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016, 31.12.2017, 31.12.2018, 31.12.2019) [online]. 2020. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data.jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2020 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
35. Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2015; 16(3): 293-300. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71222-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71222-7).

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A19-95 [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-06_Avelumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-95_V1-0.pdf.
37. Goebell PJ, Staehler M, Müller L et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clin Genitourin Cancer 2018; 16(6): e1101-e1115. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.006>.
38. Robert Koch-Institut. Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Inzidenz 1999 bis 2016 [online]. 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
39. Robert Koch-Institut. Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Prävalenz 2004 bis 2016 [online]. 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
40. Merck. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021697>.
41. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013182>.
42. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Cabozantinib + Nivolumab

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(cabozantinib OR XL-184 OR XL184 OR BMS-907351 OR BMS907351) AND (nivolumab OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO4538)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(cabozantinib* OR XL-184 OR XL184 OR (XL 184) OR BMS-907351 OR BMS907351 OR (BMS 907351)) AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cabozantinib OR XL-184 OR XL184 OR XL 184 OR BMS-907351 OR BMS907351 OR BMS 907351

Suche zu Pembrolizumab + Axitinib

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie

(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH900475) AND (axitinib OR AG-013736 OR AG013736)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie

(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475)) AND (axitinib* OR AG-013736 OR AG013736 OR (AG 013736))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

axitinib* OR AG-013736 OR AG013736 OR AG 013736

Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CheckMate 9ER		KEYNOTE 426	
	Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N ^a = 323	N ^a = 328	N ^a = 432	N ^a = 429
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	60 (11)	61 (10)	61 (10)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	29 / 71	29 / 71	25 / 75
Abstammung, n (%)				
weiß	267 (82,7)	266 (81,1)	343 (79,4)	341 (79,5)
nicht weiß	56 (17,2) ^b	61 (18,6) ^b	80 (18,5)	83 (19,3)
nicht erfasst	0 (0)	1 (0,3)	9 (2,1)	25 (1,2)
geografische Region, n (%)				
Vereinigte Staaten / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa (CheckMate 9ER) bzw. Nordamerika / Westeuropa (KEYNOTE 426)	158 (48,9)	161 (49,1)	210 (48,6) ^b	207 (48,3) ^b
Rest der Welt	165 (51,1)	167 (50,9)	222 (51,4)	222 (51,7)
Karnofsky Performance Status, n (%)				
70 / 80	66 (20,4)	85 (25,9)	85 (19,7)	88 (20,5)
90 / 100	257 (79,6)	241 (73,5)	346 (80,1)	341 (79,5)
nicht erfasst	0 (0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0)
PD-L1-Status ^c , n (%)				
≥ 1 %	81 (25,1) ^d	81 (24,7) ^d	k. A.	k. A.
< 1 %	232 (71,8)	240 (73,2)	k. A.	k. A.
nicht erfasst / fehlend / unbekannt	10 (3,1)	7 (2,1)	k. A.	k. A.
PD-L1-Status ^e , n (%)				
CPS < 1	k. A.	k. A.	242 (56,0) ^f	253 (59,0) ^f
CPS ≥ 1	k. A.	k. A.	165 (38,2) ^f	156 (36,3) ^f
nicht erfasst / fehlend / unbekannt	k. A.	k. A.	25 (5,8) ^f	20 (4,7) ^f
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT), n (%)				
IMDC-Score 0	74 (22,9)	72 (22,0)	138 (31,9) ^g	131 (30,5) ^g
IMDC-Score 1–2	188 (58,2)	188 (57,3)	238 (55,1) ^g	246 (57,3) ^g
IMDC-Score 3–6	61 (18,9)	68 (20,7)	56 (13,0) ^g	52 (12,1) ^g
Häufigste Lokalisation der Metastasen, n (%)				
Lunge	240 (74,3) ^d	251 (76,5) ^d	312 (72,2)	309 (72,0)
Lymphknoten	129 (39,9) ^d	133 (40,5) ^d	199 (46,1)	197 (45,9)
Knochen	79 (24,5) ^d	72 (22,0)	103 (23,8)	103 (24,0)
Leber	73 (22,6)	54 (16,5) ^d	66 (15,3)	71 (16,6)
Nebennierendrüse	36 (11,1)	37 (11,3) ^d	67 (15,5)	76 (17,7)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Gesamtpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CheckMate 9ER		KEYNOTE 426	
	Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N ^a = 323	N ^a = 328	N ^a = 432	N ^a = 429
Anzahl der Stellen mit mindestens 1 Läsion, n (%)				
1	61 (18,9) ^d	68 (20,7) ^d	114 (26,4)	96 (22,4)
2	94 (29,1)	91 (27,7)		
3	85 (26,3)	88 (26,8)	≥ 2:	≥ 2:
4	49 (15,2)	53 (16,2)	315 (72,9)	331 (77,2)
≥ 5	33 (10,2)	26 (7,9)		
fehlend	–	–	3 (0,7)	2 (0,5)
Vorangegangene Nephrektomie, n (%)				
ja	222 (68,7)	233 (71,0)	357 (82,6)	358 (83,4)
nein	101 (31,3)	95 (29,0)	75 (17,4)	71 (16,6)
Vorangegangene Strahlentherapie, n (%)				
ja	46 (14,2)	45 (13,7)	41 (9,5)	40 (9,3)
nein	277 (85,8)	283 (86,3)	391 (90,5)	389 (90,7)
Sarkomatoide Merkmale, n (%)				
ja	34 (10,5)	41 (12,5)	51 (11,8)	54 (12,6)
nein	279 (86,4)	278 (84,8)	234 (54,2)	239 (55,7)
nicht erfasst	10 (3,1)	9 (2,7)	147 (34,0)	136 (31,7)
Therapieabbruch, n (%)	176 (54,5 ^b) ^h	249 (75,9 ^b) ^h	312 (72,2 ^b) ⁱ	349 (81,4 ^b) ⁱ
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. eigene Berechnung c. Analysemethode IHC; Anzahl an gefärbten Tumorzellen unter mindestens 100 auswertbaren Tumorzellen d. Diskrepanz zu Choueiri 2021 [7], Abweichung nicht mehr als geringfügig e. Analysemethode unklar; CPS f. Diskrepanz zu Rini 2019 [9], Abweichung nicht mehr als geringfügig g. unklar, ob Angaben bei der Studie KEYNOTE 426 auch auf IRT beruhen h. Datenschnitt vom 10.09.2020; davon in jedem Arm 5 Todesfälle i. Datenschnitt vom 06.01.2020 CPS: Combined Positive Score; IHC: Immunhistochemie; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Anhang C Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 1

Tabelle 23: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 1

Endpunktkategorie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppenunterschied
Endpunkt Vergleich Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	74 ^d	n. e. 15 (20,3)	72 ^d	n. e. [28,35; n. b.] 15 (20,8)	0,97 [0,47; 1,98]; 0,928
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020)	138 ^d	k. A. 26 (18,8)	131 ^d	k. A. 24 (18,3)	1,06 [0,60; 1,86]; 0,58
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,92 [0,37; 2,28]
a. Median und 95 %-KI: unstratifizierter Produkt-Limit-Schätzer in der Studie CheckMate 9ER					
b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, in der Studie CheckMate 9ER stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT					
c. p-Wert: in der Studie CheckMate 9ER mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT, in der Studie KEYNOTE 426 mittels Wald-Test berechnet					
d. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [29]					
HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1:Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven

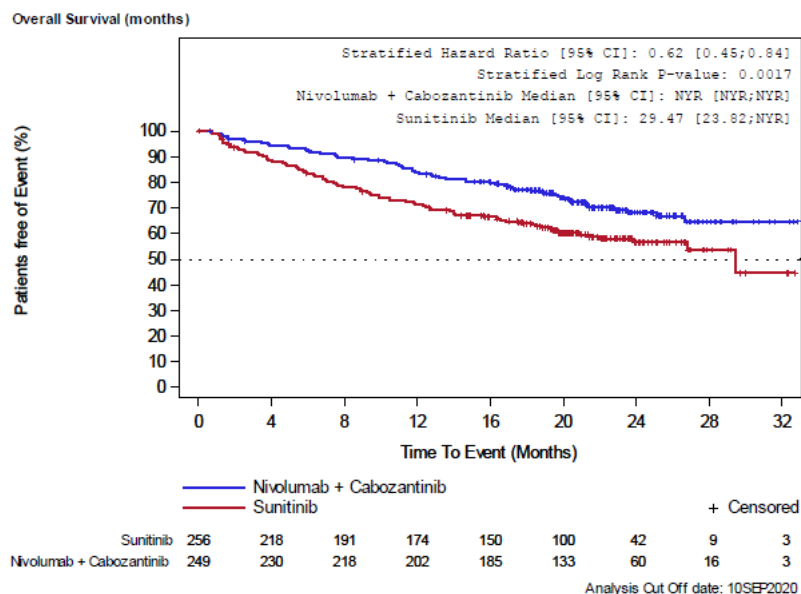


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020), Fragestellung 2

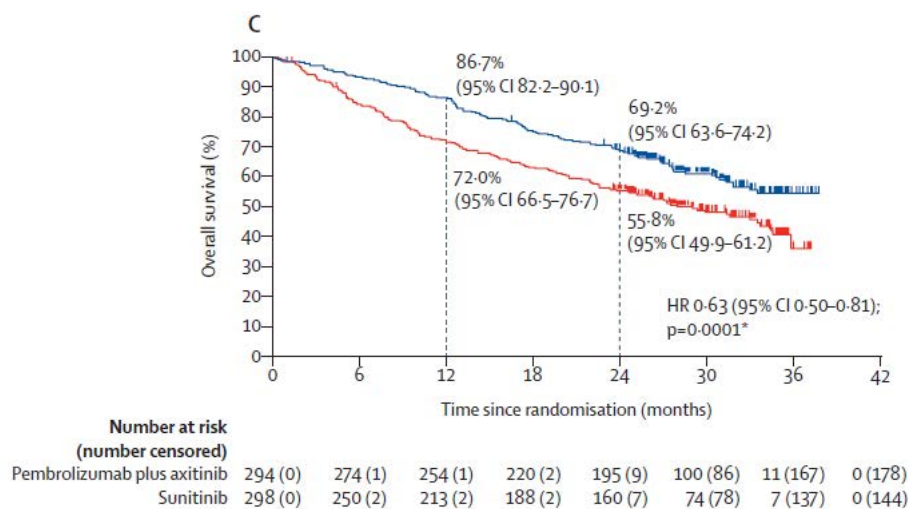


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020), Fragestellung 2

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs ^d					
Nachbeobachtung 100 bzw. 90 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	16,82 [12,22; 23,66] 124 (50,4)	249	19,25 [11,20; n. e.] 110 (44,2)	0,89 [0,69; 1,16]; 0,401
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 136 (46,6)	295	k. A. 116 (39,3)	1,08 [0,84; 1,39]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,82 [0,57; 1,18]
schwere UEs ^{d, f}					
Nachbeobachtung 30 Tage					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 10.09.2020)	246	4,37 [2,79; 5,78] 190 (77,2)	249	2,76 [2,10; 4,40] 176 (70,7)	0,86 [0,70; 1,06]; 0,177
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019)	292	k. A. 228 (78,1)	295	k. A. 220 (74,6)	0,90 [0,75; 1,08]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^e :					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,96 [0,72; 1,26]
a. Median und 95 %-KI: unstratifizierter Produkt-Limit-Schätzer in der Studie CheckMate 9ER					
b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell in der Studie CheckMate 9ER stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT					
c. p-Wert: in der Studie CheckMate 9ER Log-Rank-Test, stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT, in der Studie KEYNOTE 426 ein Wald-Test					
d. ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [29]					
f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PD-L1:Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Uwe Korst, PKD Familiäre Zystennieren e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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