

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 Avelumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2019 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib

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

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus.

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

Ergebnisse für Fragestellung 1 und 2

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht für beide Fragestellungen aus der Studie Javelin Renal 101.

Die Studie Javelin Renal 101 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + Axitinib (N = 442) oder Sunitinib (N = 444) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren ECOG-PS (0 vs. 1) sowie geografischer Region (USA vs. Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt).

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Score eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden die Patientinnen und Patienten vom pU gemäß den Vorgaben des G-BA anhand des IMDC-Scores der Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score, entsprechend Fragestellung 1) oder der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score, entsprechend Fragestellung 2) zugeordnet. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulationen vor.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Axitinib und Sunitinib erfolgte im Wesentlichen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen. Avelumab wurde in der Studie in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht, zu verabreichen. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur sind die beiden Dosierungsschemata (abhängig bzw. unabhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Dosierung von Avelumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben bei Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-positiven Patientinnen und Patienten und das Gesamtüberleben bei PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status, die Symptomatik, den Gesundheitsstatus sowie Nebenwirkungen.

Die Studie Javelin Renal 101 ist noch laufend, insgesamt sind 4 Datenschnitte geplant. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des 2. Datenschnitts vom 28.01.2019. Die finale Analyse der Studie Javelin Renal 101 soll nach 368 Todesfällen in der PD-L1-positiven Patientenpopulation stattfinden.

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

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dysfonie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Dysfonie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs)

Für die Endpunkte Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

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

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Frauen damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Die Subgruppenanalyse nach diesem Merkmal wird in der vorliegenden Datensituation jedoch als unsicher angesehen. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird eine

standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ähnlich zu Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt hierbei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

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

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs)

Für die Endpunkte Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

In der Gesamtschau zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, teils in Subgruppen, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt). Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein Nachteil, der sich in der vom pU gewählten Operationalisierung für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib z. B. für schwere immunvermittelte UEs zeigt, die Gesamtabwägung infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau gibt es auf der positiven Seite einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt), die Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades betreffen. Diese werden insgesamt als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein potenziell zu erwartender Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib bei den immunvermittelten UEs den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ^b	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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. In der Studie Javelin Renal 101 wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder aktiven Hirnmetastasen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die diese Charakteristika aufweisen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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.