

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. 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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 fortgeschrittenem 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 fortgeschrittenem 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.