



IQWiG-Berichte – Nr. 1167

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-59  
Version: 1.1  
Stand: 01.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.05.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-59

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, 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**

- Deborah Inghag-Reister
- Gertrud Egger
- Charlotte Hecker
- Marco Knellingen
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Nivolumab, Cabozantinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Nivolumab, Cabozantinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil     (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database     Consortium[IMDC]-Score 0)</b> .....	<b>11</b>
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	12
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	12
<b>2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-     Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq</math> 3)</b> .....	<b>12</b>
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	14
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>15</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch     bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 M, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>16</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	16
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 M,     Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>21</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	22
3.2.2 Verbrauch .....	22

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile.....	23
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>30</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>34</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>35</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cabozantinib .....	3
Tabelle 3: Nivolumab + Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cabozantinib .....	7
Tabelle 5: Nivolumab + Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 6: Nivolumab + Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib .....	9
Abbildung 2: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Nivolumab + Ipilimumab .....	10
Abbildung 3: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Avelumab + Axitinib.....	10
Abbildung 4: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	17

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICD-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
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer



## **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 Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 M, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 M, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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.

### 1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.10.2021 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.07.2021. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Entgegen der Aussage in Version 1.0 bezieht sich die Aussage zur fehlenden Verwertbarkeit der Daten des Endpunkts Symptomatik erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms (FKSI-DRS) nur auf die Studie KEYNOTE 426 und nicht wie ursprünglich angegeben auch auf die Studie CheckMate 9ER. Dies führt zu einer Anpassung im Abschnitt 2.5.

## 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 Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (im Folgenden Nivolumab + Cabozantinib) 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 Nivolumab + Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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</p>		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er die vom G-BA benannten Optionen, führt aber zusätzlich Sunitinib und Pazopanib als empfohlene Therapieoptionen an, wobei er insbesondere Sunitinib als relevant erachtet. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die eine zusätzliche Berücksichtigung von Sunitinib und Pazopanib 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 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.

### **Studienpool des pU**

#### ***Direkter Vergleich***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert.

#### ***Indirekter Vergleich***

Der pU legt fragestellungsübergreifend insgesamt 3 adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib vor, jeweils mit der Studie CA209-9ER (CheckMate 9ER) auf der Seite der Intervention. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet der pU getrennt nach Therapieoption jeweils folgende Studie:

- KEYNOTE-426 (MK-3475-426): Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
- CA209-214 (CheckMate 214): Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
- JAVELIN Renal 101: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib

Hierbei berücksichtigt er je nach Therapieoption unterschiedliche Patientenpopulationen:

- a) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit jeglichem Risikoprofil
- b) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Nivolumab + Ipilimumab: Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil
- c) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Avelumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Der pU stellt jeweils die aus diesen 3 indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Fragestellungen 1 (günstiges Risikoprofil) und 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) nimmt der pU nicht vor.

***Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet***

*Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0)*

Obwohl Daten für eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie für Fragestellung 1 vorgelegen hätten, legt der pU entsprechende Auswertungen nicht vor. Dadurch liegen für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cabozantinib vor.

*Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )*

Für Fragestellung 2 nimmt der pU keine Auswahl aus den 3 möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sodass die Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden muss, z. B. basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller Studien. Obwohl Daten für eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil aus den adjustierten indirekten Vergleichen von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber den 3 Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegen hätten, nimmt der pU eine solche metanalytische Betrachtung jedoch nicht vor. Daher liegen auch für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten vor.

**Ergebnisse für Fragestellung 1 und 2**

Für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom hat der pU weder für Fragestellung 1 (mit günstigem Risikoprofil) noch für Fragestellung 2 (mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (im Folgenden Nivolumab + Cabozantinib) 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 Nivolumab + Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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</p>		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er die vom G-BA benannten Optionen, führt aber zusätzlich Sunitinib und Pazopanib als empfohlene Therapieoptionen an, wobei er insbesondere Sunitinib als relevant erachtet. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die eine zusätzliche Berücksichtigung von Sunitinib und Pazopanib 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 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Cabozantinib (Stand zum 17.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Cabozantinib (letzte Suche am 10.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Cabozantinib (letzte Suche am 16.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Cabozantinib (letzte Suche am 24.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.03.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

#### Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber einer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

#### 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): Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib [7]

Im nächsten Schritt sucht der pU nach RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierbei gibt er an nur RCTs gegenüber Sunitinib bei der Selektion relevanter Studien zu berücksichtigen.



Die Beschränkung auf Sunitinib als Brückenkomparator ist sachgerecht, da in der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante RCT mit Nivolumab + Cabozantinib und somit kein weiterer relevanter Brückenkomparator für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 3 RCTs:

- KEYNOTE-426 (MK-3475-426): Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib [8]
- CA209-214 (CheckMate 214): Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib [9]
- JAVELIN Renal 101: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib [10]

Für den pU resultieren aus seinem Studienpool insgesamt 3 indirekte Vergleiche. Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind nicht geeignet, um separate Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib für Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 zu treffen (siehe unten). Daher wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

### **Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet**

Der pU legt in Modul 4 M die folgenden 3 indirekten Vergleiche vor (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 3).

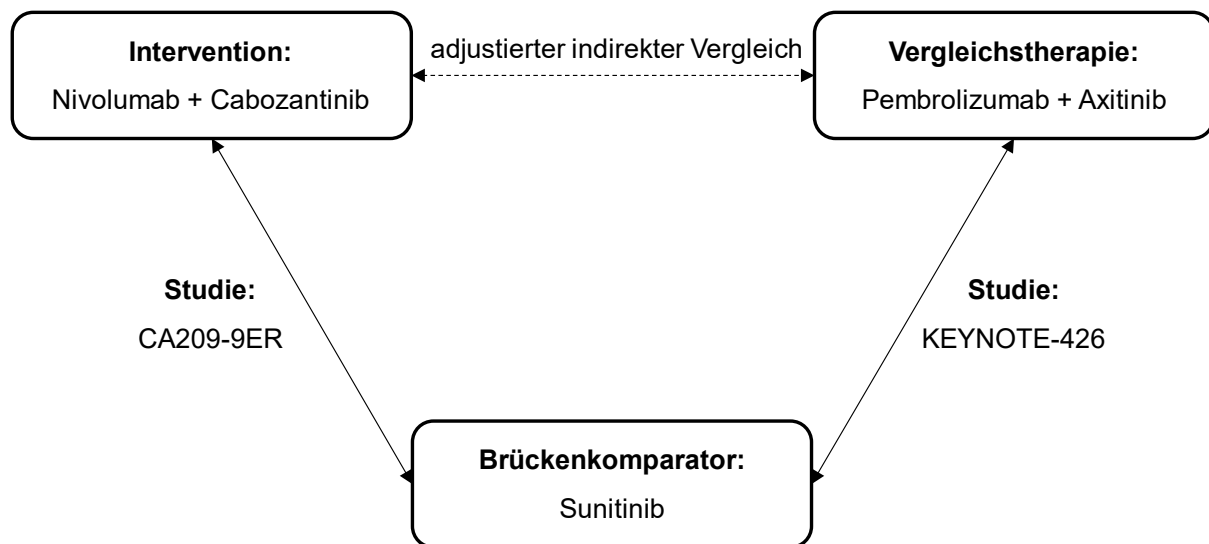


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib

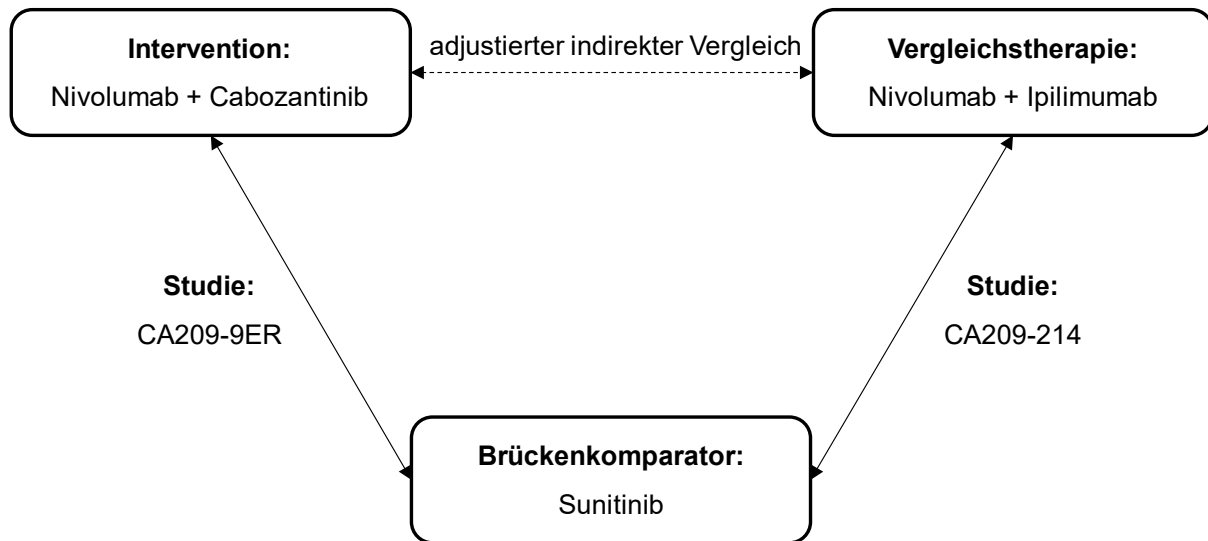


Abbildung 2: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Nivolumab + Ipilimumab

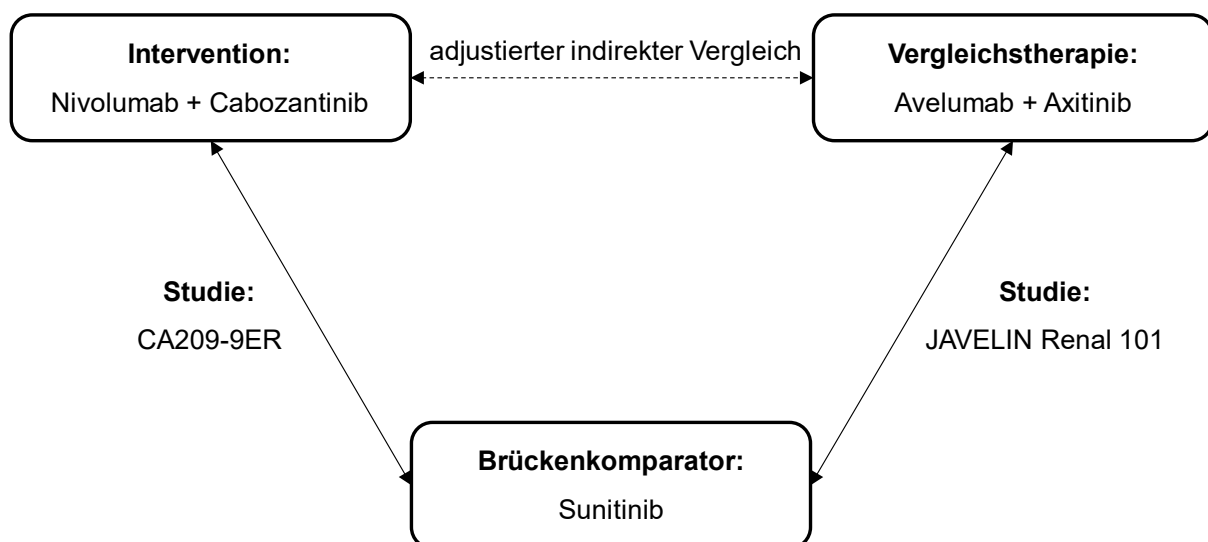


Abbildung 3: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Avelumab + Axitinib

Anhand dieser 3 indirekten Vergleiche betrachtet der pU je nach Therapieoption die folgenden unterschiedlichen Patientenpopulationen:

- a) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit jeglichem Risikoprofil

Der pU erläutert sein Vorgehen bei diesem indirekten Vergleich damit, dass der G-BA Pembrolizumab + Axitinib in beiden Fragestellungen (günstiges Risikoprofil sowie intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

- b) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Nivolumab + Ipilimumab: Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil
- c) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Avelumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Der pU stellt die aus diesen 3 indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Fragestellungen 1 (günstiges Risikoprofil) und 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) nimmt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet, um separate Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) zu treffen. Dies wird nachfolgend getrennt für die Fragestellungen 1 und 2 erläutert.

#### **2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium[IMDC]-Score 0)**

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, legt der pU in Modul 4 M insgesamt 3 adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber verschiedenen Therapien vor (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 3), ohne die Ergebnisse den separaten Fragestellungen 1 (günstiges Risikoprofil) und 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) zuzuordnen. Separate Auswertungen für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 legt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der in Abschnitt 2.3 unter a) genannte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib (Studie CA209-9ER) gegenüber Pembrolizumab + Axitinib (Studie KEYNOTE-426) als zweckmäßiger Vergleichstherapie für Fragestellung 1 betrachtet übergreifend die Population der Patientinnen und Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Somit sind darin auch Daten für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 enthalten.

Der pU führt in Modul 4 M zur Studie KEYNOTE-426 2 Quellen an, in denen separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen [11,12]. Ein indirekter Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib für die Patientengruppe der Fragestellung 1 wäre für den pU somit möglich gewesen. Eine Begründung, weshalb der pU solche Analysen nicht durchführt, fehlt.

Insgesamt liegen in Modul 4 M keine geeigneten Daten zur Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib für die Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil vor.

Es ist an dieser Stelle auf die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) zum identischen Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung hinzuweisen [13]. Aus

der Nutzenbewertung A21-49 geht hervor, dass sich für Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil) insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Kombination von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab + Axitinib zeigen [13].

#### **2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen 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 Nivolumab + Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der RCT CA209-9ER für Nivolumab + Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie auf Basis der 3 vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab + Axitinib insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungeachtet des Risikoprofils ableitet.

### **2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3)**

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, legt der pU in Modul 4 M insgesamt 3 adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber den 3 verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 3), ohne die Ergebnisse den separaten Fragestellungen 1 (günstiges Risikoprofil) und 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) zuzuordnen. Separate Auswertungen für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 unter Berücksichtigung aller 3 Therapieoptionen legt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da der pU keine Therapieoption aus den 3 möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auswählt, muss die Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der

zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden, z. B basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller Studien [14]. In allen 3 vom pU durchgeführten adjustierten indirekten Vergleichen sind Daten für die Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil enthalten. Für Aussagen zur Patientenpopulation der Fragestellung 2 ist es somit erforderlich, die gesamte vorliegende Evidenz für diese Patientenpopulation zusammengefasst zu betrachten.

Dies ist für den pU in der vorliegenden Situation auch möglich, da für den in Abschnitt 2.3 unter a) genannten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib separate Auswertungen für die Patientengruppe mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil vorliegen. Entsprechende Quellen, denen diese Angaben zu entnehmen sind, führt der pU in Modul 4 M an [11,12]. Eine metanalytische Betrachtung dieser separaten Ergebnisse zusammen mit den Ergebnissen der beiden weiteren indirekten Vergleiche, die der pU für die Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil durchführt, ist daher möglich und auch erforderlich.

Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten vor, die eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ermöglichen. Die vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche sind daher nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet.

Unabhängig davon zeigen sich selbst bei Betrachtung der 3 vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche keine relevanten Vor- oder Nachteile von Nivolumab + Cabozantinib. So zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gegenüber Nivolumab + Ipilimumab sowie bei dem Endpunkt Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS]) gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Für die Ergebnisse zu SUEs liegt jedoch mindestens aufseiten von Nivolumab + Cabozantinib aufgrund potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib [Nierenzellkarzinom] [13]), sodass die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt nicht erfüllt sind. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS) sind ebenfalls nicht verwertbar. Grund dafür sind ungleiche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen der Studie KEYNOTE 426 (siehe die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib [Nierenzellkarzinom] [13]).

Des Weiteren ist auch hier wie bereits unter Fragestellung 1 auf die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) zum identischen Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung hinzuweisen [13]. Die Nutzenbewertung A21-49 enthält relevante Ergebnisse zum Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) aus einem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Die Bewertung kommt zu dem Ergebnis, dass

sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Kombination von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 zeigen [13].

### **2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) hat der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der RCT CA209-9ER für Nivolumab + Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie auf Basis der 3 vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab + Axitinib insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungeachtet des Risikoprofils ableitet.

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cabozantinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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</p>			

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 M, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 M (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 Nivolumab. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib indiziert für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen [15].

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  $\geq 3$ )

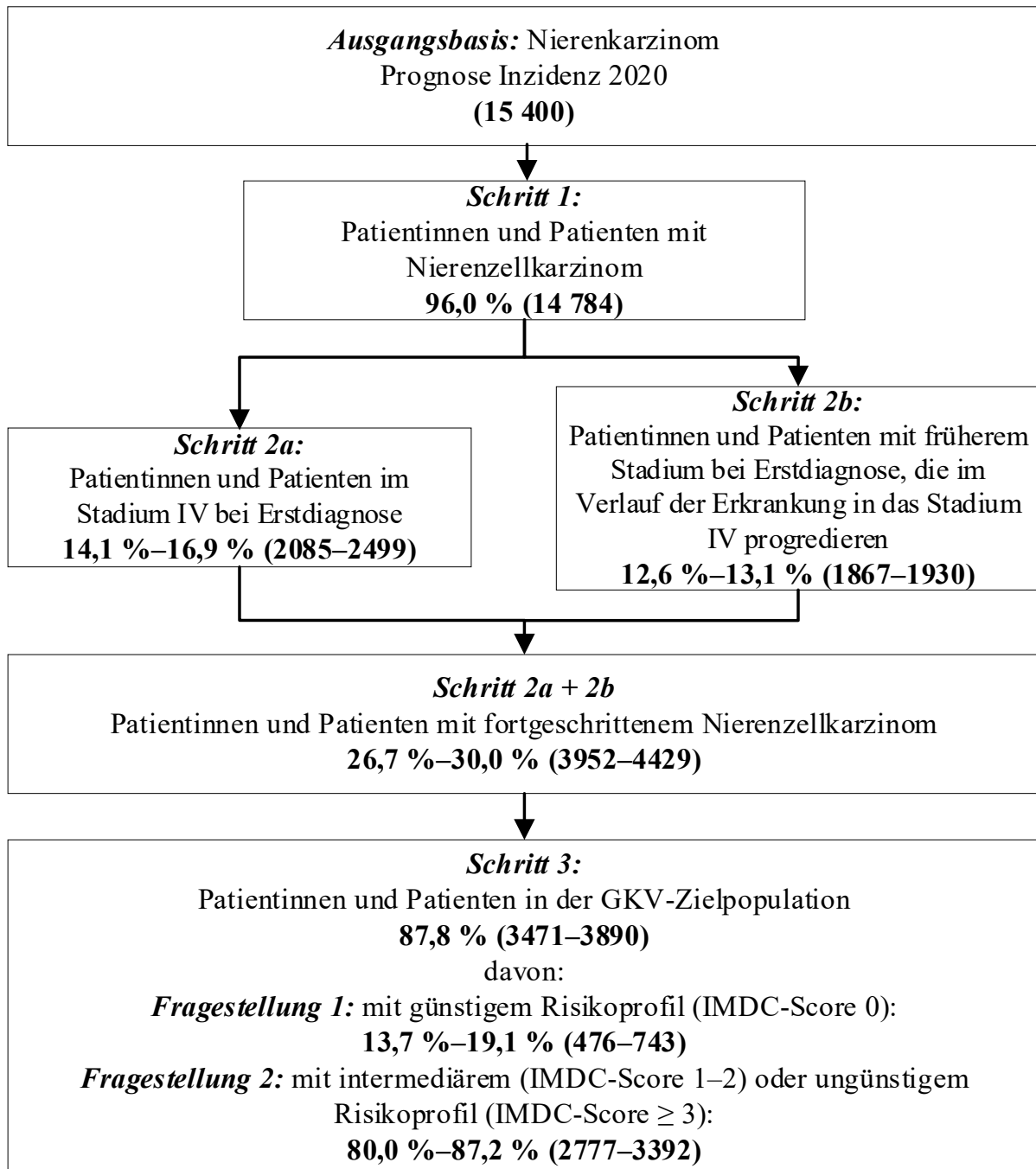
##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht trotz der Verfügbarkeit verschiedener zielgerichteter Systemtherapien weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen um Langzeitremissionen zu erzielen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

##### **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 4 zusammenfassend dargestellt sind.





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

Abbildung 4: 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 [16]

### **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 einem Anteil von 96,0 % angenommen. Den Anteil von 96,0 % entnimmt er dem Bericht Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI [16]. Dies entspricht 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 zum einen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden. Der pU ermittelt eine Spanne von 14,1 % bis 16,9 % [16,17] im Stadium IV bei Erstdiagnose. Auf Basis der Angaben des pU ergeben sich 2085 bis 2499 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 83,1 % bis 85,9 % (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 [18]. 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) [18]. 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 13,1 % ( $85,9 \% \cdot 15,2 \%$ ). Auf Basis seiner Angaben ergeben sich 1867 bis 1930 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 (14,1 % bis 16,9 %; Schritt 2a) und den Anteil derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren (12,6 % bis 13,1 %; Schritt 2b). Daraus ergibt sich eine Spanne von 3952 bis 4429 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,8 % [19,20] ermittelt der pU eine Anzahl von 3471 bis 3890 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Für die Fragestellungen nach Risikoprofil (IMDC-Score) ergeben sich laut pU aus einer prospektiven registerbasierten Kohortenstudie aus Deutschland von Goebell et al. aus dem Jahr 2018 [21] sowie einer retrospektiven Analyse aus der Universitätsklinik Marburg im Betrachtungszeitraum 2006 bis 2015 von Schwab et al. aus dem Jahr 2018 [22] Spannen von 13,7 % bis 19,1 % mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) und 80,0 % bis 87,2 % mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 1$ ).

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

- 476 bis 743 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1) und
- 2777 bis 3392 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) (Fragestellung 2).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen größtenteils auf die Herleitung aus dem vorangegangenen Verfahren von Avelumab im selben Anwendungsgebiet (Neuberechnung im 2. Addendum zum Auftrag A19-95) [23] aus dem Jahr 2020 bezogen. Daher ist die Verwendung der prognostizierten Inzidenz für Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom als Ausgangsbasis für eine Erstlinienbehandlung, der Anteil von 96,0 % für das Nierenzellkarzinom (Schritt 1) sowie die verwendete Progressionsrate von 15,2 % (Schritt 2b) nachvollziehbar.

Im Folgenden werden vom pU zusätzlich verwendete Anteile eingeordnet und eine Gesamtbewertung vorgenommen.

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

Der pU verwendet in Schritt 2a eine Spanne von 14,1 % bis 16,9 % für diejenigen im Stadium IV bei Erstdiagnose und gibt als Quellen eine deutschlandweite Auswertung basierend auf Daten aus dem Jahr 2011 der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. [17] sowie den Bericht Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI [16] an. Der Anteil von 14,1 % entspricht der Berechnung unter Berücksichtigung derjenigen mit unbekanntem Stadium [17], und wurde bereits in einem früheren Verfahren herangezogen [23]. Die Obergrenze von 16,9 % [16] entspricht einer Berechnung ohne Berücksichtigung derjenigen mit unbekanntem Stadium. Die Obergrenze ist aufgrund der aktuelleren Datenbasis und ohne Berücksichtigung derjenigen mit unbekanntem Stadium plausibel.

Analog zu Schritt 2a ist die Spanne der sich bei Erstdiagnose in den vorherigen Stadien I bis III befindlichen Patientinnen und Patienten in Schritt 2b von 83,1 % bis 85,9 % plausibel.

Es ist grundsätzlich 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***

Im Vergleich mit der prospektiven registerbasierten Kohortenstudie von Goebell et al. [21] (siehe auch [23]) handelt es sich bei den Anteilen aus Schwab et al. [22] um eine monozentrische retrospektive Analyse mit kleinerer Stichprobe (n = 124 versus n = 238). Die Quelle von Schwab et al. aus dem Jahr 2018 wird im aktuellen Verfahren erstmalig zur Ableitung nach Risikoprofilen herangezogen. Beide Studien basieren auf einem ähnlich langen Erhebungszeitraum im deutschen Versorgungskontext und berichten die Verteilung der IMDC-Scores zu Beginn der Erstlinientherapie. Bei Goebell ist insbesondere auf die Unsicherheit aufgrund der relativ hohen Rate an fehlenden Werten von IMDC-Scores hinzuweisen. Insgesamt unterscheiden sich die ermittelten Anteilswerte zwischen beiden herangezogenen Studien nur gering und sie liegen in einer weitgehend ähnlichen Größenordnung.

### ***Einordnung in vergangene Verfahren***

Im Abgleich mit der Neuberechnung im vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2020 [23] 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 3471 bis 3890 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Abweichung für die gesamte Zielpopulation ergibt sich insbesondere durch die Verwendung von aktuelleren und breiteren Spannen für die Anteilswerte, was nachvollziehbar ist.

### ***Gesamtbewertung***

Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten– sowohl für die gesamte Zielpopulation als auch für die beiden Fragestellungen– in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund der Berücksichtigung der breiteren und aktuelleren Datenbasis bei den Anteilen für die Stadienverteilung bei Erstdiagnose (Schritt 2a und 2b) und der Anteile für die Risikoprofile (Schritt 3) handelt es sich insgesamt um eine bessere Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU schätzt die Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms anhand von Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI [24-26] und unter Anwendung von linearen Regressionen. Er prognostiziert jeweils leichte Rückgänge der Patientenzahlen in den nächsten 5 Jahren. Er nimmt zudem an, dass der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen konstant bleibt. Langfristig geht der pU aufgrund steigender Lebenserwartung sowie einer früheren Diagnose von einem möglichen Anstieg der Inzidenz aus. Auch bei der Prävalenz geht er langfristig insbesondere aufgrund der Erfolge der neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit einer Verlängerung der Überlebenszeit von einem möglichen Anstieg aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 M (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  $\geq 3$ ):
  - Avelumab in Kombination mit Axitinib [nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )] oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab macht der pU ausschließlich Angaben für das 1. Jahr. Somit liegen keine Angaben für die Therapie ab dem 2. Jahr vor (Monotherapie mit Nivolumab).

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen im Wesentlichen den Fachinformationen [15,27-31]. Da in den Fachinformationen [27-31] 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 sollten Nivolumab [15] bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung gegeben werden.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [15,27-31].

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 [32] zugrunde.

Für Axitinib gibt der pU an, dass er für den Verbrauch von der Dosis von 2-mal täglich 5 mg ausgeht [29]. Laut Fachinformation [29] 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 höher liegen.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 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 [30] 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 oder Ipilimumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib 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 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.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind plausibel. Er berücksichtigt zudem nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die 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 eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib nicht möglich ist, u. a. da weitere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen sowie der künftige Einsatz von Faktoren wie der individuellen Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Der pU macht Angaben zu Therapieabbrüchen, dem ambulanten Versorgungsbereich und nennt korrekt die Kontraindikationen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Nivolumab + Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab + Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, davon:	3471–3890	Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen – sowohl für beide Fragestellungen zusammen als auch für die einzelnen Fragestellungen – in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund der Berücksichtigung der breiteren und aktuelleren Datenbasis bei den Anteilen für die Stadienverteilung bei Erstdiagnose (Schritt 2a und 2b) und der Anteile für die Risikoprofile (Schritt 3) handelt es sich insgesamt um eine bessere Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.
	mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1)	476–743	
	mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3) (Fragestellung 2)	2777–3392	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab + Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 0$ )	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.
Nivolumab + Ipilimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 1$ )	97 983,76–102 559,27	0	1228,30–1995,10	99 212,06–104 554,37	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Er berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie.
Pembrolizumab + Axitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 0$ )	146 574,40	0	1235,40	147 809,80	

Tabelle 8: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Avelumab + Axitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	129 050,86	0	1853,10	130 903,96	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 die Kosten für die Prämedikation bei Avelumab.

a. Angaben des pU

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 M, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:*

*Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.*

*OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck oder Bolus Injektion verabreicht werden. Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.*

*Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wurden vergleichbare Häufigkeiten von imNW wie bei der Nivolumab-Monotherapie beobachtet. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement. Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden, sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben.*

*Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurden unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib häufiger Grad 3 und 4 ALT- und AST-Anstiege berichtet. Leberenzyme sollten vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung beobachtet werden. Den Richtlinien für das medizinische Management gemäß der Fachinformationen beider Medikamente sollte gefolgt werden.*

*Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit aktiven Gehirnmastasen, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.*

*Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in Anlage II der SmPC beschrieben. BMS setzt zusätzlich die Patientenkarte zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der*

*Zulassungsbehörde ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der imNW, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können.“*

## 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 – 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf).
4. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_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 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_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](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. 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>.

9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277-1290. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
10. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103-1115. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
11. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib [online]. 2019 [Zugriff: 12.08.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29\\_Modul4C\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf).
12. Powles T, Plimack ER, Soulières 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).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-49.html>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. [Zugriff: 05.07.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf).
15. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile).
17. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. 2014 [Zugriff: 18.08.2020]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige\\_auswertungen/5\\_boqk\\_2014/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTQvREtLLVdlZ2VuZXItR3VlbnRoZXJBFRQvTmllcmUtMjAxNC5wZGY%3D](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/5_boqk_2014/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTQvREtLLVdlZ2VuZXItR3VlbnRoZXJBFRQvTmllcmUtMjAxNC5wZGY%3D).
18. Wolff I, May M, Hoschke 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>.

19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020 [online]. [Zugriff: 19.08.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 19. Juni 2020 [online]. [Zugriff: 19.08.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
21. 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>.
22. Schwab M, Hofmann R, Heers H et al. mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. In Vivo 2018; 32(6): 1617-1622. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.11422>.
23. 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](https://www.iqwig.de/download/G20-06_Avelumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-95_V1-0.pdf).
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 19.03.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 1- und 5-Jahres-Prävalenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht und Jahr [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
27. Ipsen Pharma. Cabometyx 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten.
28. Msd. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
29. Pfizer. Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten.
30. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
31. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.



32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 18.08.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
( 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

<b>Suchstrategie</b>
(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

<b>Suchstrategie</b>
cabozantinib OR XL-184 OR XL184 OR XL 184 OR BMS-907351 OR BMS907351 OR BMS 907351

## **Anhang B 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](http://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](http://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?