



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Lenvatinib

Vom 7. Juli 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss .....	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>33</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung .....	33
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	42
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) .....	88
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	113
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	118
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	129
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	141
5.7	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH .....	156
5.8	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	168
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>178</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	178
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	190

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx) wurde am 1. Oktober 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Kisplyx die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lenvatinib mit

dem neuen Anwendungsgebiet („[...] indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kisplyx) gemäß Fachinformation**

Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:**

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:**

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

*oder*

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>2</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temozolomid und Tivozanib.

zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020

---

<sup>2</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertriebs

- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.

Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:

Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem

Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.

Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.

Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).

Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

#### Datenbasis

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Lenvatinib + Pembrolizumab) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens jeweils einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für diese indirekten Vergleiche über den Brückenkompator Sunitinib schließt der pharmazeutische Unternehmer sowohl für Patientenpopulation a) als auch b) die Studie CLEAR auf der Seite von Lenvatinib + Pembrolizumab und die Studie KEYNOTE 426 auf der Seite Pembrolizumab + Axitinib ein. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

#### *Studie CLEAR*

In der Studie CLEAR wurde Lenvatinib + Pembrolizumab sowie Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Sunitinib verglichen. Die noch laufende Studie wird in 81 Zentren in Australien, Europa, Asien und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden 1069 Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen, die keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS)  $<$  70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (N = 357) oder Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) oder Sunitinib (N = 357) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Westeuropa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und Risikogruppe gemäß Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstig vs. intermediär vs. ungünstig). Der Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Behandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab und Sunitinib erfolgte weitgehend nach den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientin oder des Patienten behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab war in der Studie auf 35 Behandlungszyklen (etwa 2 Jahre) beschränkt. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (28.08.2020) hatten 75 (21 %

bezogen auf den Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm) Patientinnen und Patienten diese maximale Therapiedauer mit Pembrolizumab erreicht. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung eines anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

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

Der IMDC3-Score wurde neben dem MSKCC-Score zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Bewertungsrelevant für Patientenpopulation a) ist daher die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0). Dies sind in der Studie CLEAR 110 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 124 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Bezüglich der bewertungsrelevanten Patientenpopulation b) mit Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) umfasst die Studie CLEAR 243 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 229 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie CLEAR wurden bisher insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt: 1. Datenschnitt vom 06.12.2018 als präspezifizierte 1. Interimsanalyse; 2. Datenschnitt vom 15.11.2019 als präspezifizierte 2. Interimsanalyse; 3. Datenschnitt vom 28.08.2020 als präspezifizierte 3. Interimsanalyse und finale Analyse zum primären Endpunkt PFS; 4. Datenschnitt vom 31.03.2021 als Auswertung zum Gesamtüberleben für Zulassungsverfahren. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zu der Studie CLEAR Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Auswertungen zum 4. Datenschnitt ergänzt.

#### *Studie KEYNOTE 426*

In der Studie KEYNOTE 426 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib verglichen.

Es wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation) eingeschlossen. Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Interventionsarm; N = 432) oder Sunitinib (Vergleichsarm; N = 429) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mehr als 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.

Die Behandlungen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib erfolgten entsprechend den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm war durch die maximale Anzahl der erlaubten 35

---

<sup>3</sup> International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium

Behandlungszyklen (etwa 2 Jahre) mit Pembrolizumab beschränkt. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Der IMDC-Score wurde in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Bewertungsrelevant für Patientenpopulation a) ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0). In der Studie KEYNOTE 426 sind dies 138 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 131 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Bezüglich der bewertungsrelevanten Patientenpopulation b) mit Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC  $\geq$  3) umfasst die KEYNOTE 426-Studie 294 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 298 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie KEYNOTE 426 wurden gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers bisher 3 Datenschnitte durchgeführt: 1. Datenschnitt vom 24.08.2018 als präspezifizierte 1. Interimsanalyse; 2. Datenschnitt vom 02.01.2019 nach Aufforderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA); 3. Datenschnitt vom 06.01.2020 als präspezifizierte 2. Interimsanalyse. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und berücksichtigt die veröffentlichten Daten zu den Nutzenbewertungsverfahren in der vorliegenden Indikation von Pembrolizumab<sup>4</sup> sowie Cabozantinib<sup>5</sup>. Nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und objektive Ansprechrates (ORR) werden zusätzlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vorgelegt<sup>6</sup>.

## Bewertung

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.

Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.

---

<sup>4</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)

<sup>5</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Nivolumab).

<sup>6</sup> Powles T, Plimack ER, Soulieres D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21(12): 1563-1573.

Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lenvatinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

und

b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3).

##### zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Studie CLEAR) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor.

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien. Hierzu zählt die Ähnlichkeit der Patientenpopulation, die in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht ausreichend beurteilt werden konnte, da hierfür relevante Angaben zu den relevanten Teilpopulationen aus den Studien CLEAR und KEYNOTE 426 nicht vorliegen. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Sicherheit feststellen, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei Patientengruppe a) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

#### zu Patientenpopulation b)

Es wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

*oder*

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Studie CLEAR) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor.

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien. Hierzu zählt die Ähnlichkeit der Patientenpopulation, die in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht ausreichend beurteilt werden konnte, da hierfür relevante Angaben zu den relevanten Teilpopulationen aus den Studien CLEAR und KEYNOTE 426 nicht vorliegen. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Sicherheit feststellen, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei Patientengruppe b) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen der zuletzt durchgeführten Nutzenbewertung von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) zugrunde. Diese Anzahl wurden trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung gesehen.

Sowohl die im Dossier vorgelegte als auch im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme korrigierte Anzahl der Patientinnen und Patienten liegt innerhalb der im vorangegangenen Verfahren Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab angegebenen Spanne. Aufgrund von vorliegenden Unsicherheiten bei der Herleitung der Anteile für Patientinnen und Patienten hinsichtlich Krankheitsstadium und Risikoprofil sieht es der G-BA daher als sachgerecht an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab heranzuziehen.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie CLEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient bzw. Patient /Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage- Zyklus	8,7	1	8,7

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</b>				
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<b>b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>)</b>				
<b>Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</b>				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</b>				
<i>Initiale Behandlung</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4
<i>Folgebehandlung</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	13,0
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>7</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab</b>					
Lenvatinib	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	365,0	730 x 10 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
<b>b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</b>					
<b>Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</b>					

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
<i>Initiale Behandlung</i>					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 120 mg	4	8 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
<i>Folgebehandlung</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	20,1	40,2 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,3	37,2 x 120 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 496,84 €	1,77 €	82,25 €	1 412,82 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,79 €	1,77 €	45,59 €	787,43 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,38 €	1,77 €	0,00 €	3 595,61 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3.489,20 €	1,77 €	195,98 €	3.291,45 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1.546,93 €	1,77 €	85,05 €	1.460,11 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patientinnen und Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 2. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt. Mit Schreiben vom 22. Dezember 2021 informierte der G-BA das IQWiG über die im Unterausschluss Arzneimittel am 21. Dezember 2021 konsentierten Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 5. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
	7. April 2021	

Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens bestimmt
AG § 35a	18. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juni 2022 15. Juni 2022 22. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 12.07.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 7. Juli 2022 zu dem Anwendungsgebiet: „in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Lenvatinib

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT 25.07.2022 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):**

Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

*oder*

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen:		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-160), sofern nicht anders indiziert.

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)  
ca. 400 bis 760 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )  
ca. 2 390 bis 3 420 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kispplx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Innere Medizin und Nephrologie und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie CLEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab	
Lenvatinib	34 378,62 €
Pembrolizumab	99 714,53 €
Gesamt	134 093,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	146 585,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab	
Lenvatinib	34 378,62 €
Pembrolizumab	99 714,53 €
Gesamt	134 093,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	
Avelumab	82 207,69 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	129 079,04 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
<i>Initiale Behandlung</i>	
Nivolumab	11 680,88 €
Ipilimumab	26 331,60 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Initiale Behandlung gesamt	38 012,48 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Nivolumab	54 316,09 € - 58 696,42 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	92 328,57 € - 96 708,90 €
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	146 585,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1	26,1	1 853,10 €

	monoklonalen Antikörpern				
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1 711,10 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Lenvatinib**  
**(neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie,**  
**Kombination mit Pembrolizumab)**

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 12.07.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 7. Juli 2022 zu dem Anwendungsgebiet: „in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Lenvatinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):

Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>\*</sup>

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

ca. 400 bis 760 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

ca. 2 390 bis 3 420 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Innere Medizin und Nephrologie und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

<sup>\*</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-160), sofern nicht anders indiziert.



In der Studie CLEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<b>Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab</b>	
Lenvatinib	34 378,62 €
Pembrolizumab	99 714,53 €
Gesamt	134 093,15 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	146 585,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<b>Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab</b>	
Lenvatinib	34 378,62 €
Pembrolizumab	99 714,53 €
Gesamt	134 093,15 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</b>	
Avelumab	82 207,69 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	129 079,04 €
<b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</b>	
<i>Initiale Behandlung</i>	
Nivolumab	11 680,88 €
Ipilimumab	26 331,60 €
Initiale Behandlung gesamt	38 012,48 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Nivolumab	54 316,09 € – 58 696,42 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Axitinib	46 871,34 €
Gesamt	146 585,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ PatientIn bzw. Patient/Jahr	Kosten/ PatientIn bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1 711,10 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lenvatinib
- **Handelsname:** Kispplx
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 19.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.05.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-749)

### Modul 1

(pdf 438,21 kB)

### Modul 2

(pdf 526,56 kB)

### Modul 3 B

(pdf 1,05 MB)

### Modul 4 B

(pdf 10,81 MB)

### Modul 4 B Anhang 4G

(pdf 4,20 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,97 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lenvatinib (Kispplx)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/773/>

19.04.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)  
Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

**b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq$  3):**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Stand der Information: April 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 19.04.2022 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 704,06 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.05.2022
  - Mündliche Anhörung: 23.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **10.05.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lenvatinib - 2021-12-15-D-749*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.05.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Mai 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Lenvatinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	09.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)*	11.05.2022
Roche Pharma AG	05.05.2022
Bayer Vital GmbH	09.05.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	09.05.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	10.05.2022
Pfizer Pharma GmbH	10.05.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	10.05.2022

\* verfristet

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Eisai GmbH</b>						
Hr. Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Lendemans	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Eheberg	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Hr. Prof. Dr. Grünwald	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)</b>						
Hr. Prof. Dr. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Dr. Sommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Buhck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bayer Vital GmbH</b>						

Fr. Beinhauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Caruso	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hr. Bluhmki	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Popfinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Fr. Dr. Wendel-Schrief	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Sahakyan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Bosold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schmitter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	09. Mai 2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx®) Verfahrensnummer: 2021-12-15-D-749
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Kisplyx® (Lenvatinib) mit der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Berichtsnummer 1327 vom 05.04.2022. Die Stellungnahme bezieht sich auf Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet (AWG) Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) (Eisai GmbH 2021).</p> <p><b>Inhalt der Stellungnahme</b></p> <p>Teil 1</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Wichtigste in Kürze</li><li>• Einleitung zur Stellungnahme</li><li>• Indirekter Vergleich zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab</li><li>• Fazit</li></ul> <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Das Wichtigste in Kürze

### Einleitung:

Das fortgeschrittene RCC ist eine aggressive und fast immer tödlich verlaufende Erkrankung, für deren systemische Behandlung in den letzten Jahren mehrere neue Wirkstoffe in der ersten und zweiten Therapielinie zugelassen worden sind. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der internationalen und nationalen Therapieleitlinien, um die Veränderungen der Standardtherapie abzubilden. Hierbei zählen vor allem Wirkstoffe aus den Substanzklassen der Tyrosinkinase-(TKI) und Immun-Checkpoint-(ICI)-Inhibitoren zum derzeitigen Behandlungsstandard. Diese Dynamik ist uneingeschränkt zu begrüßen, bringt allerdings auch, speziell bei Betrachtung der Anforderungen durch die Nutzenbewertung, schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich.

Dies trifft insbesondere auch auf den Komparator Sunitinib, langjähriger Therapiestandard im AWG, im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase 3 Studie (nachfolgend bezeichnet als Studie 307; weitere Bezeichnungen sind CLEAR und KEYNOTE 581) zur Untersuchung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Lenvatinib in Kombination mit Everolimus<sup>1</sup> zu. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden, sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden. Diese hohe Unsicherheit ist systemimmanent für die Medikamentenentwicklung und ein Weg zum Umgang mit dieser Situation sind indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Diesen Weg ist Eisai in der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC gegangen.

### Nachweis des Zusatznutzens:

Basis für die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im von Eisai vorgelegten Nutzendossier ist ein adjustierter

---

<sup>1</sup> Die Kombinationstherapie wurde nicht bei der EMA zur Zulassung zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC eingereicht und hat daher keine Relevanz für die Nutzenbewertung.

indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab. Dieser adjustierte indirekte Vergleich beruht auf den beiden hochwertigen Studien 307 (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab) und KEYNOTE 426 (Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab). Beide Studien sind in den relevanten Aspekten hinreichend ähnlich, welches auch dem IQWiG Bericht zu entnehmen ist.

Im spezifischen Teil der Stellungnahme werden noch einmal weitere Analysen zur Vergleichbarkeit der Teilpopulationen angeführt, aus denen sich ableiten lässt, dass keine relevante Inhomogenität zwischen den Studien 307 und KEYNOTE 426 vorliegt und somit der adjustierte indirekte Vergleich, wie er im Modul 4 B des Dossiers dargestellt wurde, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) (günstige Prognose) und b) (intermediäre und ungünstige Prognose) wurden im Dossier die Subgruppenanalysen nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore präsentiert. Die Ergebnisse der Analysen zeigten, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind. Folglich werden die Patienten aus Teilpopulation a) und Teilpopulation b) gemeinsam betrachtet.

Bevor nachfolgend auf die Ergebnisse zum Zusatznutzen aus dem indirekten Vergleich gegenüber der ZVT eingegangen wird, ist von den positiven Ergebnissen der Studie 307 folgendes hervorzuheben:

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib zum Datenschnitt 28.08.2020 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (Hazard Ratio (HR) 0,41; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,33; 0,50]). Der Punktschätzer des stratifizierten HR mit 0,41 und die Lage der oberen Grenze des dazugehörigen 95%-KI mit 0,50 zeigen einen bisher nicht erreichten und auch in der absoluten Dauer von fast zwei Jahren sehr großen patientenrelevanten Effekt für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, der noch von keinem Wirkstoff und keiner Wirkstoffkombination im AWG erzielt wurde.

<p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) (Independent Imaging Review (IIR)) ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Progression durch Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab zum Datenschnitt 02.01.2019 (HR 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,79]) als auch zum Datenschnitt 06.01.2020 (HR 0,58; 95 %-KI [0,44; 0,75]) der Studie KEYNOTE 426.</p> <p>Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Morbidität. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich hingegen kein quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab grundsätzlich vergleichbar.</p> <p><u>Fazit:</u> Insgesamt lässt sich hinsichtlich des Endpunkts PFS ein, basierend auf einem statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab, <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> feststellen.</p>	
<p><b>Einleitung zur Stellungnahme</b></p> <p>Das RCC entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre. Es ist mit etwa 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumoren (ACS 2020; Motzer 2021b; RKI 2021; WHO 2004) und besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren (Cairns 2011; Padala 2020). Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 4 % aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; Motzer 2021b; Padala 2020). Trotz des Anstiegs der jährlichen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet (Ljungberg 2020; Orphanet 2022).

Die Prognose beim RCC wird in den meisten Fällen vom Erkrankungsstadium bei Diagnose korrekt abgeschätzt, mit einer guten Prognose bei lokaler Erkrankung (Stadium I und II) und einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV) (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Das fortgeschrittene RCC (Stadium IV) ist eine aggressive und fast immer tödlich verlaufende Erkrankung, für deren systemische Behandlung in den letzten Jahren mehrere neue Wirkstoffe in der ersten und zweiten Therapielinie zugelassen worden sind. Die Behandlungsstrategie orientiert sich dabei im Wesentlichen an Erkrankungscharakteristika wie z.B. Risikoabschätzung und Tumorlast, sowie Alter und Gesundheitszustand des Patienten. Es besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Krebserkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit weiter verlängern, da das relative 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen RCC nur etwa 48 % beträgt (TRM 2022) und das relative 5-Jahres-Überleben mit ca. 18 % beziffert wird (TRM 2022).

Zur systemischen Tumorthherapie des fortgeschrittenen RCC kommen überwiegend zielgerichtete und immunonkologische Therapieansätze zum Einsatz. Die wichtigsten in der Erstlinie sowie in den Folgelinien bestehen aus TKI, ICI und Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren als Mono- und als Kombinationstherapien (siehe Tabelle 1). Eine Kombination dieser Substanzen kann sinnvoll sein, wenn entweder durch unterschiedliche Wirkmechanismen eine Resistenzentwicklung vermieden oder mit synergistischen Effekten eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie erreicht werden kann (Escudier 2019; Rassy 2020). Zur systemischen Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC sind mit dem TKI Lenvatinib (in Kombination mit Pembrolizumab) gegenwärtig insgesamt elf zielgerichtet wirksame Therapien als Substanzen bzw. Substanzkombinationen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten in internationalen Leitlinien benannt (DGHO 2020; Escudier

2019; Ljungberg 2022; LLP Onkologie 2020; Motzer 2021b; Powles 2021b; Powles 2021a).

Die Therapielandschaft des fortgeschrittenen RCC unterliegt einem raschen Wandel und hat sich in letzter Zeit vor allem mit der Entwicklung ICI-basierter Therapien grundlegend verändert. So kam es in den letzten Jahren zur Einführung einer ganzen Reihe kurz aufeinander folgender neuer ICI-basierter Substanzkombinationen in der Erstlinie, was ohne jeden Zweifel bemerkenswert und hoch erfreulich ist. Dieser Fortschritt nützt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der internationalen und nationalen Therapieleitlinien, um die Veränderungen der Standardtherapie abzubilden. Hierbei zählen vor allem Wirkstoffe aus den Substanzklassen der TKI und ICI zum derzeitigen Behandlungsstandard (Ljungberg 2022; LLP Onkologie 2020; Motzer 2021b; Powles 2021b; Powles 2021a). Diese Dynamik ist uneingeschränkt zu begrüßen, bringt allerdings auch schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich.

Die Planung und Durchführung großer vergleichender kontrollierter Studien nimmt mehrere Jahre in Anspruch. In einem dynamischen AWG wie dem RCC entsprechen die in den Studien berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Dies trifft insbesondere auch auf den Komparator Sunitinib, langjähriger Therapiestandard im AWG, im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase 3 Studie 307 zur Untersuchung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Lenvatinib in Kombination mit Everolimus<sup>2</sup> zu. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden, sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden. Diese hohe Unsicherheit ist systemimmanent für die Medikamentenentwicklung und ein Weg zum Umgang

---

<sup>2</sup> Die Kombinationstherapie wurde nicht bei der EMA zur Zulassung zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC eingereicht und hat daher keine Relevanz für die Nutzenbewertung.

<p>mit dieser Situation sind indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte ZVT. Bedingt durch die Veränderungen der Standardtherapien wurde bereits in mehreren abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren die Vorlage eines indirekten Vergleiches notwendig, um den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gegenüber der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung maßgeblichen ZVT zu erbringen (G-BA 2021a, 2021b, 2021c). Diesen Weg ist Eisai in der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC ebenfalls gegangen und hat einen adjustierten indirekten Vergleich gemäß Bucher (Bucher 1997) gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab vorgelegt.</p>	
<p><b>Indirekter Vergleich zwischen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab</b></p> <p>Basis für die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im von Eisai vorgelegten Nutzendossier ist ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab. Dieser adjustierte indirekte Vergleich beruht auf den beiden hochwertigen Studien 307 (Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab) und KEYNOTE 426 (Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab). Beide Studien sind in den relevanten Aspekten hinreichend ähnlich. Dies ist auch dem IQWiG Bericht Nr. 1327 in Abschnitt 2.3.2.4 zu entnehmen:</p> <p><i>„Bezogen auf das Studiendesign sind die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich. Beide Studien sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. Auch die Gabe des Brückenkomparators Sunitinib ist ähnlich. Ausführliche Angaben zum Studiendesign und den Interventionen beider Studien sind Abschnitt 2.3.2.1 zu entnehmen.“</i></p> <p>Das Nicht-Vorliegen der Patientencharakteristika für die beiden Teilpopulationen wird vom IQWiG als Hauptgrund herangezogen, den grundsätzlich geeigneten adjustierten indirekten Vergleich nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab zu berücksichtigen. Eisai weist darauf hin, dass</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die</p>

hinsichtlich der Gesamtpopulationen der Studien 307 und KEYNOTE 426 eine hinreichende Ähnlichkeit besteht, so dass die Annahme, dass auch die Teilpopulationen ähnlich sind, durchaus gerechtfertigt ist. Beide Studien haben vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien, so dass eine relevante systematische Verzerrung unwahrscheinlich ist. Auch eine zufällige Verzerrung, die trotz funktionierender Randomisierung auftreten kann, ist unwahrscheinlich, da beide Studien mit 712 (Studie 307) und 861 (KEYNOTE 426) auswertbaren Patienten als hinreichend groß angesehen werden können, um robust gegenüber zufälligen Schwankungen zu sein.

**Im spezifischen Teil der Stellungnahme werden noch einmal weitere Analysen zur Vergleichbarkeit der Teilpopulationen angeführt, aus denen sich ableiten lässt, dass keine relevante Inhomogenität zwischen den Studien 307 und KEYNOTE 426 vorliegt und somit der adjustierte indirekte Vergleich, wie er im Modul 4 B des Dossiers dargestellt wurde, zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden kann.**

Im Folgenden werden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Studie 307 und KEYNOTE 426, auf dessen Basis der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab im AWG fortgeschrittenes RCC abgeleitet worden ist, dargestellt und erläutert. Brückenkomparator ist Sunitinib. Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b) wurden im Dossier die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikoscore präsentiert. Die Ergebnisse der Analysen zeigten, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind. Folglich werden die Patienten aus Teilpopulation a) und Teilpopulation b) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab auf der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS)), Morbidität (PFS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS), European Organisation for Research and Treatment of

Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.

Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik, und European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE), schweren UE (entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)  $\geq$  Grad 3), schwerwiegenden UE (SUE) sowie UE, das zum Therapieabbruch führte) betrachtet.

In den Patient Reported Outcomes (PRO)- und Sicherheitsendpunkten stellt das IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial fest und leitet davon ab, dass diese Endpunkte nicht in einem indirekten Vergleich verwendet werden könnten. Für die jeglichen UE ist ein gewisses Verzerrungspotenzial gegeben, nicht aber für die in der Onkologie relevanten Kategorien der SUE und schweren UE. Für SUE sind im Studienprotokoll gemäß Vorgaben der Zulassungsbehörden klare und objektive Kriterien definiert, so dass UE eindeutig als schwerwiegend klassifiziert werden können. Die Schwere unerwünschter Ereignisse wird anhand der CTCAE Kriterien eingestuft. Beide Endpunkte können somit objektiv identifiziert und klassifiziert werden, so dass hier kein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Dementsprechend ist die Ergebnissicherheit für diese beiden Sicherheitsendpunkte nach Ansicht von Eisai nicht eingeschränkt und der indirekte Vergleich für diese Endpunkte bewertbar. Auch bei der Betrachtung der PRO-Endpunkte sollte berücksichtigt werden, dass die Fragebögen so konstruiert sind, dass sie keine suggestiven Fragen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen und somit geeignet sind, objektive Aussagen mit hoher Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Daher sollten auch die Ergebnisse der PRO-Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.

### **Mortalität**

#### **OS**

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib zum Datenschnitt 28.08.2020 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im OS (HR 0,66; 95 %-KI [0,49; 0,88]).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigen bei keinem der betrachteten Datenschnitte der Studie KEYNOTE 426 (02.01.2019 und 06.01.2020) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

### **Morbidität**

#### **PFS (IIR)**

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib zum Datenschnitt 28.08.2020 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,41; 95 %-KI [0,33; 0,50]). Der Punktschätzer des stratifizierten HR mit 0,41 und die Lage der oberen Grenze des dazugehörigen 95%-KI mit 0,50 zeigen einen bisher nicht erreichten und auch in der absoluten Dauer von fast zwei Jahren sehr großen patientenrelevanten Effekt für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, der noch von keinem Wirkstoff und keiner Wirkstoffkombination im AWG erzielt wurde.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen für den Endpunkt PFS (IIR) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Progression durch Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab zum Datenschnitt 02.01.2019 (HR 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,79]) als auch zum Datenschnitt 06.01.2020 (HR 0,58; 95 %-KI [0,44; 0,75]) der Studie KEYNOTE 426.

Abweichend zur Position des IQWiG handelt es sich bei PFS nach Ansicht von Eisai um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist.

Der Endpunkt PFS spielte in den zulassungsrelevanten Studien mit zielgerichteten Substanzen bzw. Substanzkombinationen beim RCC eine herausragende Rolle.

Der Großteil dieser in Erst- und Zweitlinie durchgeführten Studien beinhaltete PFS als primären oder co-primären Endpunkt, wie Tabelle 1 veranschaulicht.

*Tabelle 1: PFS als (Co-)Primärer Endpunkt in zulassungsrelevanten Studien zum Nierenzellkarzinom*

Studie	Untersuchte Substanzen	Primärer / co-primäre(r) Endpunkt(e)	Publikation
CLEAR (Studie 307) <sup>6</sup>	Lenvatinib <sup>1</sup> + Pembrolizumab <sup>2</sup> sowie Lenvatinib + Everolimus <sup>4,5</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	PFS	(Motzer 2021a)
CheckMate 9ER <sup>6</sup>	Cabozantinib <sup>1</sup> + Nivolumab <sup>2</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	PFS	(Choueiri 2021)
KEYNOTE-426 <sup>6</sup>	Axitinib <sup>1</sup> + Pembrolizumab <sup>2</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	OS, PFS	(Rini 2019)
JAVELIN Renal 101 <sup>6</sup>	Axitinib <sup>1</sup> + Avelumab <sup>2</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	OS, PFS	(Motzer 2019)
CheckMate 214 <sup>6</sup>	Nivolumab <sup>2</sup> + Ipilimumab <sup>2</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	OS, ORR, PFS	(Motzer 2018)
CABOSUN <sup>6</sup>	Cabozantinib <sup>1</sup> vs. Sunitinib <sup>1</sup>	PFS	(Choueiri 2017)
METEOR <sup>7</sup>	Cabozantinib <sup>1</sup> vs. Everolimus <sup>4</sup>	PFS	(Choueiri 2015)

Studie 205 <sup>7</sup>	Lenvatinib <sup>1</sup> + Everolimus <sup>4</sup> sowie Lenvatinib vs. Everolimus <sup>4</sup>	PFS	(Motzer 2015b)
CheckMate 025 <sup>7</sup>	Nivolumab <sup>2</sup> vs. Everolimus <sup>4</sup>	OS	(Motzer 2015a)
TIVO-1 <sup>6,7</sup>	Tivozanib <sup>1</sup> vs. Sorafenib <sup>1</sup>	PFS	(Motzer 2013)
AXIS <sup>7</sup>	Axitinib <sup>1</sup> vs. Sorafenib <sup>1</sup>	PFS	(Rini 2011)
VEG105192 <sup>6</sup>	Pazopanib <sup>1</sup> vs. Placebo	PFS	(Sternberg 2010)
RECORD-1 <sup>7</sup>	Everolimus <sup>4</sup> vs. Placebo	PFS	(Motzer 2008)
AVOREN <sup>6</sup>	Bevacizumab <sup>3</sup> + Interferon alfa vs. Placebo + Interferon alfa	OS	(Escudier 2007b)
ARCC <sup>6</sup>	Temsirolimus <sup>4</sup> vs. Interferon alfa vs. Temsirolimus <sup>4</sup> + Interferon alfa	OS	(Hudes 2007)
NCT0009865 7 <sup>6</sup>	Sunitinib <sup>1</sup> vs. Interferon alfa	PFS	(Motzer 2007)
TARGET <sup>7</sup>	Sorafenib <sup>1</sup> vs. Placebo	OS	(Escudier 2007a)
<sup>1</sup> TKI; <sup>2</sup> ICI; <sup>3</sup> Anti-VEGF-Antikörper; <sup>4</sup> mTOR-Inhibitor; <sup>5</sup> Die Kombinationstherapie wurde nicht bei der EMA zur Zulassung zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC eingereicht und hat daher keine Relevanz für die Nutzenbewertung.; <sup>6</sup> Erstlinie; <sup>7</sup> Zweitlinie EMA: European Medicines Agency; ICI: Immun-Checkpoint-Inhibitor; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; ORR: Objective Response Rate			

(objective Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben);  
PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben);  
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Damit geht eine breite Akzeptanz des Endpunktes PFS bei Zulassungs- und Health Technology Assessment (HTA)-Behörden einher. Die direkte Patientenrelevanz ist in der Tatsache begründet, dass eine progressionsfreie Zeit, der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung, einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und die damit einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert.

#### **FKSI-DRS**

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

#### **EORTC QLQ-C30**

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib für die Symptomskala „Erschöpfung / Fatigue“ (Mittelwertdifferenz (MWD) -2,81; 95 %-KI [-5,49; -0,12]) und den Einzelfragen zu „Obstipation“ (MWD -2,1; 95 %-KI [-4,01; -0,19]) und „Atemnot“ (MWD -2,78; 95 %-KI [-5,35; -0,21]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

#### **EQ-5D VAS**

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS (Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus**

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

**Verträglichkeit**

Für die Analysen für die Zeit bis zum ersten UE ergaben sich für die Kategorien UE und schweres UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (HR 1,32; 95 %-KI [1,04; 1,67]) sowie UE, das zum Therapieabbruch führte (HR 2,12; 95 %-KI [1,53; 2,95]), zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Sunitinib.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in den Kategorien UE, schweres UE, entsprechend CTCAE ≥ Grad 3, SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

*Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gemäß Bucher*

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %- KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
OS <sup>a</sup>	HR: 1,12 [0,75; 1,67]	Kein Zusatznutzen belegt
OS <sup>b</sup>	HR: 0,97 [0,67; 1,40]	
<b>Morbidität</b>		

PFS (IIR) <sup>a</sup>	HR: 0,59 [0,45; 0,79]	beträchtlich
PFS (IIR) <sup>b</sup>	HR: 0,58 [0,44; 0,75]	
FKSI-DRS	MWD: 0,15 [-0,54; 0,84]	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen)		
Erschöpfung / Fatigue	MWD: -2,57 [-5,94; 0,80]	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	MWD: -0,34 [-3,62; 2,94]	
Übelkeit und Erbrechen	MWD: 0,85 [-1,13; 2,83]	
Atemnot	MWD: -0,29 [-3,62; 3,04]	
Insomnie	MWD: 0,99 [-2,42; 4,40]	
Appetitverlust	MWD: 3,07 [-0,58; 6,72]	
Obstipation	MWD: -1,54 [-4,19; 1,11]	
Diarrhoe	MWD: 0,28 [-2,99; 3,55]	
Finanzielle Probleme	MWD: 1,26 [-2,79; 5,31]	
EQ-5D VAS	MWD: 0,26 [-2,66; 3,18]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)		
Physische Funktion	MWD: 2,03 [-1,09; 5,15]	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	MWD: 1,79 [-2,31; 5,89]	
Emotionale Funktion	MWD: 0,12 [-2,67; 2,91]	
Kognitive Funktion	MWD: -1,49 [-4,22; 1,24]	
Soziale Funktion	MWD: 0,06 [-3,83; 3,95]	
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	MWD: -1,24 [-4,09; 1,61]	
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	HR: 1,20 [0,97; 1,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR: 1,12 [0,90; 1,41]	
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,02 [0,74; 1,41]	
UE, das zum Therapieabbruch führte	HR: 0,96 [0,62; 1,50]	
<p>a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019</p> <p>b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging</p>		

<p>Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale</p>	
<p><b>Fazit</b></p> <p>Insgesamt lässt sich hinsichtlich des Endpunkts PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für den Endpunktkomplex Morbidität. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich hingegen kein quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab grundsätzlich vergleichbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht</p>

sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.

Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

## Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
A21-160 S. 23	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2.3.2.4 seines Berichts Nr. 1327 führt das IQWiG zur hinreichenden Ähnlichkeit der Studie 307 und KEYNOTE 426, die zur Ableitung des Zusatznutzens für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher herangezogen wurden, folgendes aus:</p> <p><i>„Der pU nimmt den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Angaben zu den Patientencharakteristika liegen weder für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) noch für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) vor. Eine Erläuterung seitens des pU, inwieweit sich aus der Betrachtung der Gesamtpopulation eine Ähnlichkeit für die Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) bzw. intermediärem und ungünstigen Risikoprofil (Fragestellung 2) ergibt, legt der pU nicht vor.</i></p> <p><i>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Wie bereits in der Nutzenbewertung A21-49 [24] dargelegt, sollte die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kritik des IQWiG kann aus Sicht von Eisai nicht gefolgt werden, da sowohl systematische als auch zufällige Schwankungen in den Patientencharakteristika zwischen der Studie 307 und der Studie KEYNOTE 426 sehr unwahrscheinlich sind, so dass die gegebene Vergleichbarkeit der Gesamtpopulationen auch zu einer hinreichend sicheren Vergleichbarkeit der Teilpopulationen führen muss.</p> <p>Eine relevante systematische Verzerrung kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, da es sich sowohl bei der Studie 307 als auch bei der Studie KEYNOTE 426 um moderne Studien im AWG fortgeschrittenes RCC handelt, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, so dass in beide Studien ein vergleichbarer wissenschaftlicher Erkenntnisstand eingeflossen ist. Dies spiegelt sich auch in den weitestgehend deckungsgleichen Ein- und Ausschlusskriterien wider. Somit ist eine relevante systematische Verzerrung, die gegen einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sprechen würde, praktisch ausgeschlossen.</p> <p>Eine relevante zufällige Verzerrung kann ebenso als sehr unwahrscheinlich betrachtet werden, da beide Studien sehr groß sind (Studie 307: 712 Patienten und Studie KEYNOTE 426: 861 Patienten) und beide Teilpopulationen von Interesse ebenfalls einen jeweils bedeutsamen Anteil der Studienpopulationen umfassen (siehe Tabelle 4).</p>	<p>den einzelnen Behandlungsrmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p> <p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<p>Tabelle 3: Verteilung der IMDC-Risikopopulationen in den Studienarmen der Studien 307 und KEYNOTE 426</p> <table border="1" data-bbox="293 632 1167 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Studie 307</th> <th colspan="2">KEYNOTE 426</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)</th> <th>Sunitinib (N=357)</th> <th>Axitinib + Pembrolizumab (N=432)</th> <th>Sunitinib (N=429)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>IMDC-Risikoscore, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Günstig</td> <td>110 (31,0)</td> <td>124 (34,7)</td> <td>138 (31,9)</td> <td>131 (30,5)</td> </tr> <tr> <td>Intermediär</td> <td>210 (59,2)</td> <td>192 (53,8)</td> <td>238 (55,1)</td> <td>246 (57,3)</td> </tr> <tr> <td>Ungünstig</td> <td>33 (9,3)</td> <td>37 (10,4)</td> <td>56 (13,0)</td> <td>52 (12,1)</td> </tr> <tr> <td>Nicht auswertbar</td> <td>2 (0,6)</td> <td>4 (1,1)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Studie 307		KEYNOTE 426			Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	Sunitinib (N=357)	Axitinib + Pembrolizumab (N=432)	Sunitinib (N=429)	<b>IMDC-Risikoscore, n (%)</b>					Günstig	110 (31,0)	124 (34,7)	138 (31,9)	131 (30,5)	Intermediär	210 (59,2)	192 (53,8)	238 (55,1)	246 (57,3)	Ungünstig	33 (9,3)	37 (10,4)	56 (13,0)	52 (12,1)	Nicht auswertbar	2 (0,6)	4 (1,1)	-	-	<p>Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>
	Studie 307		KEYNOTE 426																																		
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)	Sunitinib (N=357)	Axitinib + Pembrolizumab (N=432)	Sunitinib (N=429)																																	
<b>IMDC-Risikoscore, n (%)</b>																																					
Günstig	110 (31,0)	124 (34,7)	138 (31,9)	131 (30,5)																																	
Intermediär	210 (59,2)	192 (53,8)	238 (55,1)	246 (57,3)																																	
Ungünstig	33 (9,3)	37 (10,4)	56 (13,0)	52 (12,1)																																	
Nicht auswertbar	2 (0,6)	4 (1,1)	-	-																																	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1169 660" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung</p> </div> <p>In Studie 307 wurden 712 auswertbare Patienten und in Studie KEYNOTE 426 wurden 861 Patienten eingeschlossen. Für Studie 307 liegen Daten von 110 Patienten mit günstigem IMDC-Risikoscore für den Arm Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 124 Patienten für den Kontrollarm zur Verfügung. In der komplementären Gruppe der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoscore sind es 243 bzw. 229 Patienten. Die Aufteilung ist in der Studie KEYNOTE 426 sehr ähnlich. Ein günstiger IMDC-Risikoscore liegt bei 138 Patienten aus dem Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab Arm vor und bei 131 Patienten aus dem Kontrollarm, einen intermediären oder ungünstigen IMDC-Risikoscore weisen 294 bzw. 298 Patienten auf. Somit liegen für alle Teilpopulationen Daten von hinreichend vielen Patienten vor, um davon auszugehen, dass die vom IMDC-Risikoscore unabhängigen Baseline Charakteristika in beiden Studien bei der Randomisierung gleichmäßig auf beide Teilpopulationen verteilt wurden.</p> <p>Ebenfalls sind die Behandlungsarme Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib der Studie 307 und die Behandlungs-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>arme Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib der KEYNOTE 426 hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.</p> <p>Im Anhang an die Stellungnahme wird die Betrachtung der demographischen und der medizinischen Patientencharakteristika für die Studie 307 getrennt nach den beiden Teilpopulationen vorgenommen (Eisai GmbH 2022a). Die Darstellung zeigt eindeutig, dass die Randomisierung aller Patientencharakteristika, die nicht direkt mit der IMDC-Risikogruppierung zusammenhängen, einwandfrei funktioniert hat.</p> <p>Aus den oben aufgeführten Punkten ergibt sich, dass die Teilpopulationen der Studien 307 und KEYNOTE 426 ebenso wie die Gesamtpopulationen als hinreichend ähnlich angesehen werden können, so dass ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aussagekräftige Ergebnisse liefern kann.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eisai bittet den G-BA, die Bestimmung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis des im Dossier dargestellten indirekten Vergleichs der Gesamtpopulationen der Studien 307 und KEYNOTE 426 durchzuführen und den festgestellten statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Endpunkts PFS zu berücksichtigen.	
A21-160 S. 22	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2.3.2.3 seines Berichts Nr. 1327 führt das IQWiG zur Darstellung aller Endpunkte anhand des 3. Datenschnittes folgendes aus:</p> <p><i>„Der pU legt zu der Studie CLEAR in Modul 4 B Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzt er die Auswertungen zum 4. Datenschnitt, jedoch nur für den von ihm zusätzlich betrachteten direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib. Für den indirekten Vergleich Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib verwendet er ausschließlich den 3. Datenschnitt.</i></p> <p><i>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Auf</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts kann nur verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist.“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Anmerkungen des IQWiG sind für Eisai aus drei Gründen nicht nachvollziehbar. Zum einen wurde ein zusätzlich von der European Medicines Agency (EMA) angefragtes OS Update zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt. Dabei handelt es sich nicht um einen präspezifizierten Datenschnitt, sondern dieses OS-Update wurde alleinig zur Analyse des OS mit reiferen Daten angefragt und durchgeführt. Zum anderen wurden die Ergebnisse dieses OS Update in Anhang 4-G für den Endpunkt OS dargestellt und es ergibt sich kein relevanter Erkenntnisgewinn bei Berücksichtigung dieser Ergebnisse, so dass eine weitere Berücksichtigung gemäß der Formatvorlage nicht notwendig ist. Des Weiteren ist offen, inwiefern das IQWiG die Auswertung der weiteren Endpunkte für bewertungsrelevant erachtet, da an mehreren Stellen in der Dossierbewertung betont wird, dass aus Sicht des IQWiG lediglich OS im Kontext des indirekten Vergleichs zweier offener RCT zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden kann. Im</p>	<p>günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p> <p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgenden soll die Wahl der im Dossier dargestellten Evidenz noch einmal erläutert werden.</p> <p>Im Dossier wurde die Interimsanalyse (IA) 3 als der konfirmatorische und relevante Datenschnitt der Studie 307 vollständig dargestellt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Da die Studie 307 mit IA3 bzgl. des primären Endpunkts erfolgreich war, weil die Nullhypothese der Studie verworfen werden konnte, wurden die weiteren, formal geplanten Interimsanalysen nicht mehr durchgeführt. Somit war es nicht möglich, weitere Interimsanalysen im Dossier darzustellen. Außerdem wurden – wie im Studienprotokoll prospektiv geplant – die PRO Endpunkte lediglich im Rahmen der Randomisierungsphase, d.h. im Zeitraum von Baseline bis zur finalen PFS Analyse (= IA3), erhoben. Für diese Endpunkte ist es daher nicht möglich, aktuellere und weiterführende Analysen zu den bereits gelieferten aus IA3 zur Verfügung zu stellen. Wie üblich für onkologische Studien werden die Patienten hinsichtlich ihres Überlebens weiterhin nachverfolgt, um weitere und reifere OS Daten zu erhalten. Zudem wurden bei Patienten, die noch unter Studienmedikation waren, Daten zur Sicherheit weiterhin erhoben.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden von der EMA, zusätzlich zu den vollständigen Ergebnissen aus IA3, auf denen auch das Dossier basiert, alleinig für den Endpunkt OS reifere Daten, die</p>	<p>Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über den Extraktionszeitpunkt von IA3 hinausgehen, angefragt. Das zusätzlich von der EMA angefragte OS Update wurde zum Extraktionsdatum 31.03.2021 durchgeführt. Im Dossier wurden diese OS Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, aber vollinhaltlich im Anhang 4-G dargestellt. Weitere Daten waren von der EMA zum Zeitpunkt 31.03.2021 nicht angefordert.</p> <p>Darüber hinaus ist der im Dossier dargestellte Datenschnitt (IA3) aufgrund der vergleichbaren Beobachtungszeiten bei Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab aus Sicht von Eisai am besten für die Vergleichbarkeit der Datensätze geeignet. In der Studie 307 lag die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 28. August 2020 für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei 16,7 Monaten und für Sunitinib bei 7,8 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 24,9 Monate für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 21,5 Monate für Sunitinib. Für die Studie KEYNOTE 426 mit dem Datenschnitt vom 06. Januar 2020 ergab sich eine mediane Behandlungsdauer von 17,5 Monaten für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab und 10,4 Monate für Sunitinib. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 27,6 Monate für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab und 26,3 Monate für Sunitinib (MSD Sharp &amp; Dohme GmbH 2021). Die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauern zwischen den Studien 307 und KEYNOTE 426 sind somit vergleichbar.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Eisai bittet den G-BA, die Bestimmung des Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis des im Dossier dargestellten indirekten Vergleichs der Studien 307 (Datenschnitt 28.08.2020) mit der Studie KEYNOTE 426 (Datenschnitt 02.01.2019 bzw. 06.01.2020) durchzuführen, da für diese Datensätze die beste Vergleichbarkeit hinsichtlich der Beobachtungs- und Behandlungsdauern vorliegt.</p>	
A21-160 S. 29	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 3.1.3 seines Berichts Nr. 1327 merkt das IQWiG zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendes an:</p> <p><i>„Grundlage bildet u. a. die Prognose des RKI für das Jahr 2020. Mittlerweile ist vom RKI die Prognose für das Jahr 2022 verfügbar, welche etwas niedriger ist (14 500 Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom) [43].“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen der zuletzt durchgeführten Nutzenbewertung von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) zugrunde. Diese</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basierend auf der inzwischen veröffentlichten neuen Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2022 hat Eisai die Berechnung der Zielpopulation angepasst (Eisai GmbH 2022c). Im Rahmen der Ausgangsbasis (Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom) bildet die Untergrenze nun die eigens berechnete Prognose zur Inzidenz unter Verwendung der vom RKI prognostizierten rohen Erkrankungsraten für das Jahr 2021 und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (14.470 Patienten). Die Obergrenze entspricht der vom RKI prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 (14.500 Patienten). Für das RCC gibt das RKI in seinem neuen Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ einen Anteil von 95 %, vormals 96 %, an (RKI 2020, 2021). Somit ergibt sich bei der Anzahl der Patienten mit RCC eine Änderung von 14.784 bis 14 971 auf 13.746 bis 13.775.</p> <p>Basierend auf den oben angepassten Ausgangswerten und der Beibehaltung aller weiteren Berechnungsschritte gemäß Modul 3 B, Abschnitt 3.2 ergeben sich bei der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation folgende Änderungen in den Unter- und Obergrenzen (Eisai GmbH 2022c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtpopulation: Änderung von 3.393 bis 3.436 auf 3.155 bis 3.162 Patienten</li> </ul>	<p>Anzahl wurden trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung gesehen.</p> <p>Sowohl die im Dossier vorgelegte als auch im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme korrigierte Anzahl der Patientinnen und Patienten liegt innerhalb der im vorangegangenen Verfahren Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab angegebenen Spanne. Aufgrund von vorliegenden Unsicherheiten bei der Herleitung der Anteile für Patientinnen und Patienten hinsichtlich Krankheitsstadium und Risikoprofil sieht es der G-BA daher als sachgerecht an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab heranzuziehen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0): Änderung von 650 bis 658 auf 604 bis 605 Patienten</li> <li>• Teilpopulation mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>): Änderung von 2.743 bis 2.778 auf 2.551 bis 2.557 Patienten.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eisai bittet den G-BA, die Anpassungen zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p>	
A21-160 S. 32	<p><b>Anmerkung:</b> Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1327 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Axitinib folgendes an: <i>„Für Axitinib gibt der pU an, dass er für den Verbrauch von einer Dosis von 2-mal täglich 5 mg ausgeht [28]. Laut Fachinformation [28] 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 7 mg bzw. 10 mg höher liegen.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den Therapiekosten <u>Behandlungsdauer:</u></p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Eisai stimmt der Anmerkung des IQWiG zu und hat die Berechnung des Verbrauchs sowie der Arzneimittelkosten für Axitinib überprüft und basierend auf dem im Modul 3B angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.10.2021) angepasst. Unter Berücksichtigung der Dosiserhöhungen auf zweimal täglich 7 mg bzw. maximal zweimal täglich 10 mg nach jeweils zwei Wochen (Pfizer 2021) ergibt sich ein Maximalverbrauch von 7.076 mg ([2*5 mg*14 Tage] + [2*7 mg*14 Tage] + [4*5 mg*337 Tage]) pro Patient pro Jahr. Darauf basierend erweitern sich die Arzneimittelkosten für Axitinib von 46.883,62 € um eine Obergrenze von 90.135,93 € (Eisai GmbH 2022b).</p> <p>Insgesamt ergibt sich somit eine Änderung der Jahrestherapiekosten für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab von 145.631,35 € bis 150.733,99 € auf 145.631,35 € bis 193.986,30 € sowie für Axitinib in Kombination mit Avelumab von 131.074,74 € auf 131.074,74 € bis 174.327,05 € (Eisai GmbH 2022b).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Behandlungsmodus</th> <th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> <th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> </tr> </thead> </table>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr				
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr							
Zweckmäßige Vergleichstherapie											
c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>											
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib											
Pembrolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4						
oder											
		1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7						
Axitinib		kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365						
d) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>											

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Eisai bittet den G-BA, die angepassten Angaben zum Maximalverbrauch sowie den Arzneimittelkosten für Axitinib in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p> <p>Des Weiteren bittet Eisai den G-BA, die Anpassungen zu den Jahrestherapiekosten für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab und Axitinib in Kombination mit Avelumab in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1200 531 2085 608">Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1200 608 1402 687">Avelumab</td> <td data-bbox="1402 608 1585 687">1 x pro 14-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1585 608 1756 687">26,1</td> <td data-bbox="1756 608 1919 687">1</td> <td data-bbox="1919 608 2085 687">26,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 687 1402 770">Axitinib</td> <td data-bbox="1402 687 1585 770">kontinuierlich, 2 x täglich</td> <td data-bbox="1585 687 1756 770">365</td> <td data-bbox="1756 687 1919 770">1</td> <td data-bbox="1919 687 2085 770">365</td> </tr> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1200 770 2085 818">Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</th> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 818 1402 901">Pembrolizumab</td> <td data-bbox="1402 818 1585 901">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1585 818 1756 901">17,4</td> <td data-bbox="1756 818 1919 901">1</td> <td data-bbox="1919 818 2085 901">17,4</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1200 901 2085 949">oder</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1402 949 1585 1032">1 x pro 42-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1585 949 1756 1032">8,7</td> <td data-bbox="1756 949 1919 1032">1</td> <td data-bbox="1919 949 2085 1032">8,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 1032 1402 1115">Axitinib</td> <td data-bbox="1402 1032 1585 1115">kontinuierlich, 2 x täglich</td> <td data-bbox="1585 1032 1756 1115">365</td> <td data-bbox="1756 1032 1919 1115">1</td> <td data-bbox="1919 1032 2085 1115">365</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Verbrauch:</u></p> <p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße</p>					Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1	Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4	oder						1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7	Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)																																														
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1																																										
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365																																										
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib																																														
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4																																										
oder																																														
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7																																										
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365																																										

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
		<p>der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>1</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="1200 695 2080 1037"> <thead> <tr> <th data-bbox="1200 695 1384 1037">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1384 695 1509 1037">Dosierung/ Anwendung</th> <th data-bbox="1509 695 1615 1037">Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage</th> <th data-bbox="1615 695 1762 1037">Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag</th> <th data-bbox="1762 695 1881 1037">Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> <th data-bbox="1881 695 2080 1037">Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1200 1037 2080 1102">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1200 1102 2080 1185">c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1200 1185 2080 1230">Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zweckmäßige Vergleichstherapie						c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>						Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																										
Zweckmäßige Vergleichstherapie																															
c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>																															
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib																															

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Pembrolizu mab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
		oder					
			400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
		Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
		d) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq</math> 3)</u>					
		Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
		Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
		Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
		Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
		Pembrolizu mab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
		oder					
			400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
		<p><u>Kosten:</u></p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p><b>Kosten der Arzneimittel:</b></p>					

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Bezeichnung der Therapie	Packunggröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlicher vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
		Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,38 €	1,77 €	0,00 €	3 595,61 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat							
A21-160 S. 32	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1327 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Avelumab folgendes an:</p> <p><i>„Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Avelumab ist laut Fachinformation [49] eine Prämedikation vor den ersten 4 Infusionen vorgesehen, die der pU nicht quantifiziert.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den Therapiekosten</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p>					

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Gemäß der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten vier Infusionen eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorgesehen (Merck 2022). Die Dosierung liegt im Ermessen des Arztes und wird im Rahmen der Fachinformation nicht weiter spezifiziert. Wie im Modul 3B, Abschnitt 3.3 dargelegt, ist eine Abschätzung der anfallenden Kosten für die Prämedikation deshalb nicht möglich, weshalb auf die Quantifizierung dieser Kosten verzichtet wurde.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Hinsichtlich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen keine.</p> <p>Eisai bittet den G-BA jedoch, die Anpassungen zu den Jahrestherapiekosten für Avelumab in Kombination mit Axitinib, basierend auf den Änderungen der Kosten für Axitinib, in seiner Beschlussfassung zu übernehmen (siehe oben).</p>		Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlung en/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
		Zweckmäßige Vergleichstherapie				
		b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq</math> 3)</u>				
		Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)				
		Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365		
<p><u>Verbrauch:</u></p> <p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße</p>						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
		<p>der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>2</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="1198 699 2072 1037"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 699 1384 1037">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1384 699 1509 1037">Dosierung/ Anwendung</th> <th data-bbox="1509 699 1615 1037">Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage</th> <th data-bbox="1615 699 1762 1037">Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag</th> <th data-bbox="1762 699 1881 1037">Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> <th data-bbox="1881 699 2072 1037">Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1198 1037 2072 1102">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1198 1102 2072 1217">b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1198 1217 2072 1295">Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zweckmäßige Vergleichstherapie						b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>						Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																										
Zweckmäßige Vergleichstherapie																															
b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>																															
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)																															

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
		Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
		<p><u>Kosten:</u></p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p><b>Kosten der Arzneimittel:</b></p>					

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Bezeichnung der Therapie	Packunggröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rab att § 130 SGB V	Rabat t § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlic h vorgesc hriebener Rabatte
		Zweckmäßige Vergleichstherapie					
		Avelumab 200 mg	1 IFK	834,79 €	1,77 €	45,59 €	787,43 €
		Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

## Literaturverzeichnis

1. American Cancer Society (ACS) 2020. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8659.00.pdf>, abgerufen am: 02.05.2022.
2. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Clinical Epidemiology* 50 (6), S. 683–691.
3. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomark* 9 (1-6), S. 461–473.
4. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T. et al. 2015. *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *The New England journal of medicine* 373 (19), S. 1814–1823.
5. Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L. et al. 2017. *Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial*. *Journal of Clinical Oncology* 35 (6), S. 591–597.
6. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M. et al. 2021. *Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *The New England journal of medicine* 384 (9), S. 829–841.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 02.05.2022.
8. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 02.05.2022.
9. Eisai GmbH 2022a. *Anhang zur Stellungnahme: Patientencharakteristika der Studie 309, getrennt nach Teilpopulation a) (günstige Prognose) und b) (intermediäre und ungünstige Prognose)*.
10. Eisai GmbH 2022b. *Lenvatinib (Kisplyx®) Berechnung der Jahrestherapiekosten (Aktualisierte Version)* Data on file.
11. Eisai GmbH 2022c. *Lenvatinib (Kisplyx®) Modul 3 - Herleitung der Zielpopulation (Aktualisierte Version)*. Data on file.
12. Escudier B., Eisen T., Stadler W. M. et al. 2007a. *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 356 (2), S. 125–134.
13. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. 2007b. *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *Lancet (London, England)* 370 (9605), S. 2103–2111.
14. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (5), S. 706–720.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung)*,

- Kombination mit Nivolumab*). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/>, abgerufen am: 02.05.2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/>, abgerufen am: 02.05.2022.
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/682/>, abgerufen am: 02.05.2022.
  18. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. 2007. *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 356 (22), S. 2271–2281.
  19. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer: 043/017OL. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 02.05.2022.
  20. Ljungberg B., Albiges L., Bedke J. et al. 2022. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2022.pdf>, abgerufen am: 02.05.2022.
  21. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 02.05.2022.
  22. Merck Europe B.V (Merck) 2022. *Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Februar 2022*. Avelumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 02.05.2022.
  23. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y. et al. 2021a. *Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 384 (14), S. 1289–1300.
  24. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F. et al. 2015a. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 373 (19), S. 1803–1813.
  25. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S. et al. 2008. *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet (London, England) 372 (9637), S. 449–456.
  26. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. The Lancet Oncology 16 (15), S. 1473–1482.
  27. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. 2007. *Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 356 (2), S. 115–124.

28. Motzer R. J., Jonasch E., Agarwal N. et al. 2021b. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer Version 4.2022*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 02.05.2022.
29. Motzer R. J., Nosov D., Eisen T. et al. 2013. *Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial*. *Journal of Clinical Oncology* 31 (30), S. 3791–3799.
30. Motzer R. J., Penkov K., Haanen J. et al. 2019. *Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 380 (12), S. 1103–1115.
31. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F. et al. 2018. *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. *CheckMate 214*. *The New England journal of medicine* 378 (14), S. 1277–1290.
32. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Lenvatinib: Modul 4A*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5410/2021\\_12\\_10\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5410/2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab.pdf), abgerufen am: 02.05.2022.
33. Orphanet 2022. *Nierenzellkarzinom: ORPHA217071*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=18821&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 06.05.2022.
34. Padala S. A., Barsouk A., Thandra K. C. et al. 2020. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. *World journal of oncology* 11 (3), S. 79–87.
35. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2021. *Fachinformation Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten: Stand Juli 2021*. Axitinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 02.05.2022.
36. Powles T. 2021a. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 32 (3), S. 422–423.
37. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. 2021b. *ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 32 (12), S. 1511–1519.
38. Rassy E., Flippot R. und Albiges L. 2020. *Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 12 (n.a.), S. 1–13.
39. Rini B. I., Escudier B., Tomczak P. et al. 2011. *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. *Lancet (London, England)* 378 (9807), S. 1931–1939.

40. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V. et al. 2019. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 380 (12), S. 1116–1127.
41. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2020. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020*. Verfügbar unter: [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), abgerufen am: 02.05.2022.
42. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018: 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=DF69B4F9763D241068379AA0F2E9B702.internet071?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=DF69B4F9763D241068379AA0F2E9B702.internet071?__blob=publicationFile), abgerufen am: 02.05.2022.
43. Sternberg C. N., Davis I. D., Mardiak J. et al. 2010. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (6), S. 1061–1068.
44. Tumorregister München (TRM) 2022. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 02.05.2022.
45. World Health Organization (WHO) 2004. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon.

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx)
Stellungnahme von	DGHO, DGU

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Lenvatinib (Kisplyx®) ist ein weiteres Verfahren in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patient*innen aller Risikogruppen. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 818 1370 1228"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht vorbehandelte Patient*innen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</td> <td>Pembrolizumab + Axitinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht vorbehandelte Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 1</math>)</td> <td>Avelumab / Axitinib oder Nivolumab / Ipilimumab oder Pembrolizumab + Axitinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht vorbehandelte Patient*innen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	nicht vorbehandelte Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 1$ )	Avelumab / Axitinib oder Nivolumab / Ipilimumab oder Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
nicht vorbehandelte Patient*innen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
nicht vorbehandelte Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 1$ )	Avelumab / Axitinib oder Nivolumab / Ipilimumab oder Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGHO, DGU

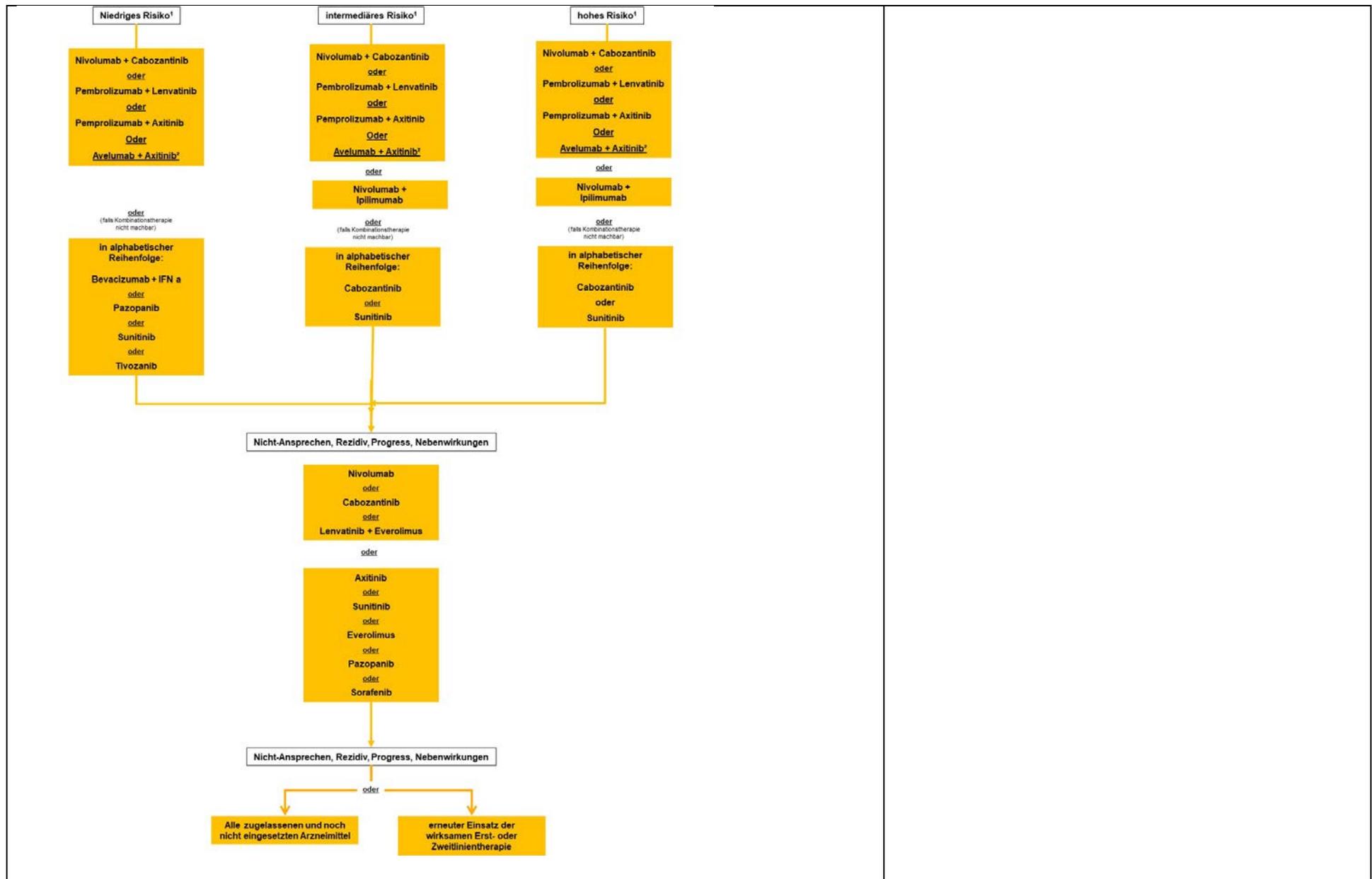
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, es fehlt noch die zwischenzeitlich zugelassene Kombination Nivolumab + Cabozantinib. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Sunitinib entspricht nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 581/CLEAR, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Die Studie war dreiarstig, der Arm mit Lenvatinib + Everolimus hat nicht zu einer Zulassung geführt.</li><li>• Lenvatinib/Pembrolizumab führte gegenüber Sunitinib bei Patient*innen aller Risikogruppen zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Lenvatinib/Pembrolizumab führte in der Gesamtgruppe und bei Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</li><li>• Lenvatinib/Pembrolizumab führte zur Stabilisierung der Lebensqualität und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands.</li><li>• Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Lenvatinib/Pembrolizumab ist hoch. Dosisanpassungen sind häufig erforderlich. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.</li><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib/Pembrolizumab in der Erstlinientherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li></ul> <p>Die Wirksamkeit von Lenvatinib/Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Damit stehen jetzt eine weitere hochwirksame Immuncheckpoint-/Multikinase-Inhibitor-Kombination zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber den anderen Kombinationstherapien ist nicht belegt.</p> <p>Die Auswertung unterschiedlicher Datenschnitte in den Dossiers der beiden pharmazeutischen Unternehmer und die divergierenden Vorschläge zum Zusatznutzen erschweren die Bewertung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen [1]. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat bei den meisten Patient*innen keinen kurativen Anspruch. Allerdings wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein deutlicher Fortschritt mit signifikanter Verlängerung der progressionsfreien sowie auch der Gesamtüberlebenszeit durch die Einführung der Multikinase-Inhibitoren und der Immuncheckpoint-Inhibitoren erzielt, besonders ausgeprägt durch die neueren Kombinationstherapien. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) [2]. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Empfehlung 7.6</u></li></ul> <p>Die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib soll bei allen Risikogruppen gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Empfehlung 7.7</u></li></ul> <p>Die Kombination Avelumab plus Axitinib sollte bei allen Risikogruppen gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Empfehlung 7.8</u></li></ul> <p>Für Patient*innen mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab + Axitinib oder die Kombination Ipilimumab + Nivolumab gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Empfehlung 7.9</u></li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patient*innen mit günstigem Risiko Bevacizumab + Interferon, Pazopanib, Sunitinib, oder Tivozanib verwendet werden.</p> <p>- <u>Empfehlung 7.10 und 7.11</u></p> <p>Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patient*innen mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, oder Tivozanib, oder kann als individuelle Therapiestrategie Bevacizumab + Interferon angeboten werden.</p> <p>- <u>Empfehlung 7.12</u></p> <p>Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temsirolimus angeboten werden.</p> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus für Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt [4].</p> <p><b>Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [4]</b></p>	



Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<p>Legende:  kurative Intention;  palliative Intention;</p> <p>1 Risiko-Scores 2 Axitinib Avelumab (OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur in der Untergruppe von Patient*innen mit hohem Risiko gezeigt).</p> <p>Daten randomisierter Studien zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Motzer et al., 2018 [5] Dossier</td> <td>Erstlinie, günstige Prognose</td> <td>Sunitinib</td> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>249</td> <td>52 vs 29<sup>6</sup>  p &lt; 0,001</td> <td>25,1 vs 15,3  2,18<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>n.e. vs n.e.<sup>9</sup>  1,45 P = 0,27</td> </tr> <tr> <td>Erstlinie, intermediäre Prognose</td> <td>Sunitinib</td> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>667</td> <td>30 vs 42  p = 0,0014</td> <td>9,8 vs 12,5  0,89 n. s.<sup>8</sup></td> <td>34,8 vs n.e.  0,697 p = 0,0025</td> </tr> <tr> <td>Erstlinie, ungünstige Prognose</td> <td>Sunitinib</td> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>180</td> <td>15 vs 42  p &lt; 0,0001</td> <td>5,4 vs 9,8  0,53 p = 0,0002</td> <td>9,7 vs 21,5  0,582 p = 0,0028</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Erstlinie,</td> <td>Sunitinib</td> <td>Avelumab + Axitinib</td> <td>886</td> <td>27 vs 53</td> <td>5,6 vs 8,6</td> <td>n.e. vs n.e.</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Motzer et al., 2018 [5] Dossier	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 <sup>6</sup>  p < 0,001	25,1 vs 15,3  2,18 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>9</sup>  1,45 P = 0,27	Erstlinie, intermediäre Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	667	30 vs 42  p = 0,0014	9,8 vs 12,5  0,89 n. s. <sup>8</sup>	34,8 vs n.e.  0,697 p = 0,0025	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	180	15 vs 42  p < 0,0001	5,4 vs 9,8  0,53 p = 0,0002	9,7 vs 21,5  0,582 p = 0,0028		Erstlinie,	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	886	27 vs 53	5,6 vs 8,6	n.e. vs n.e.
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )																																						
Motzer et al., 2018 [5] Dossier	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 <sup>6</sup>  p < 0,001	25,1 vs 15,3  2,18 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>9</sup>  1,45 P = 0,27																																						
	Erstlinie, intermediäre Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	667	30 vs 42  p = 0,0014	9,8 vs 12,5  0,89 n. s. <sup>8</sup>	34,8 vs n.e.  0,697 p = 0,0025																																						
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	180	15 vs 42  p < 0,0001	5,4 vs 9,8  0,53 p = 0,0002	9,7 vs 21,5  0,582 p = 0,0028																																						
	Erstlinie,	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	886	27 vs 53	5,6 vs 8,6	n.e. vs n.e.																																						

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Motzer et al., 2019 [6]  Dossier	alle					0,69	0,80		
					p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0784		
	Erstlinie, günstige/intermediäre Prognose	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	737	30 vs 57	6,9 vs 11,1	n.e. vs n.e.		
					p < 0,001	p = 0,0016	p = 0,3777		
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	143	13 vs 32	2,8 vs 5,4	9,5 vs 14,8		
					p = 0,0049	p = 0,0049	p = 0,0045		
Rini et al., 2019 [7, 8]  Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	861	40 vs 60	11,1 vs 15,7	48,5 vs 57,5		
					p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001		
	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	269	57 vs 69	17,8 vs 20,7	73,0 vs 72,3		
						0,76 (0,56-1,03)	1,17 (0,76-1,18)		
	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	592	35 vs 57	8,2 vs 13,8	37,6 vs 50,6		
						0,67 (0,55-0,81)	0,64 (0,52-0,80)		

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Choueiri et al., 2021 [9]  Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	651	28 vs 55	8,3 vs 16,6  0,52  p < 0,0001	29,5 vs n.e.  0,66  p = 0,0034		
	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	146	44 vs 66	12,8 vs 24,7  0,61  p = 0,0441	n.e. vs n.e.  0,97  n. s.		
	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	505	24 vs 51	7,0 vs 16,5  0,51  p < 0,0001	29,5 vs n.e.  0,62  p = 0,0017		
Motzer et al., 2021 [10]  Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	712	36,1 vs 71	9,2 vs 22,1  0,41  p < 0,0001	n.e. vs n.e.  0,66  p = 0,0052		
	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	234		0,41	n.e. vs n.e.  1,15  n. s.		
	Erstlinie, intermediäre Prognose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	402		0,39	n. e. vs n.e.  0,72  p = 0,087		

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	70		0,28	10,4 vs n.e. 0,30 p = 0,002
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten;  <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für neue Therapie; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> n.e. – nicht erreicht;</p> <p>Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab von der FDA im August 2021, von der EMA im Oktober 2021 zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Zu ergänzen ist die Kombination Nivolumab + Cabozantinib [9].</p> <p>Der Therapiestandard hat sich seit der Planung der Zulassungsstudie KEYNOTE 581/CLEAR geändert. Standard ist heute eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der im Kapitel 3 aufgeführten Optionen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie KEYNOTE 581/CLEAR. Diese Studie ist dreiarmlig:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lenvatinib + Pembrolizumab</li> <li>2. Everolimus + Lenvatinib</li> <li>3. Sunitinib</li> </ol> <p>Insgesamt wurden 1069 Patient*innen rekrutiert. Inhalt des Dossiers sind nur die Daten aus den Studienarmen 1 und 3. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch die Kombination Everolimus + Lenvatinib gegenüber Sunitinib nicht signifikant verlängert (<math>p = 0,30</math>).</p> <p>Die Aufteilung der Patient*innen nach dem IMDC Score ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- günstig            33%</li> <li>- intermediär       57%</li> <li>- ungünstig         10%</li> </ul> <p>Die Studie war offen. Dieses Studiendesign ist sinnvoll, da es sich bei Pembrolizumab um intravenöse Infusionen handelt. Es ist schwer vertretbar, den Patient*innen im Placebo-Arm eine solche Scheininfusion regelmäßig über einen längeren Zeitraum zu geben. Dazu kommt, dass die charakteristischen Nebenwirkungen häufig auftreten, was eine Verblindung erschwert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> <p>Für das Dossier wurden der Datenschnitt vom 28. August 2020 verwendet.</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>In der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patient*innen mit ungünstiger Prognose wurde die Gesamtüberlebenszeit durch die Kombination von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib signifikant verlängert. Eine Quantifizierung des Medians ist nicht möglich, da der Median im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht wurde.</p> <p>Bei der Folgetherapie im Progress zeigte sich eine deutliche Imbalance. Im Sunitinib-Arm erhielten 54,9% der Patient*innen eine Folgetherapie, 40,9% erhielten einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm erhielten nur 31,8% der Patient*innen eine Folgetherapie, 8,2% einen Immuncheckpoint-Inhibitor.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation wurde der Median der progressionsfreien Überlebenszeit mehr als verdoppelt. Der relative Unterschied zugunsten des Pembrolizumab/Lenvatinib-Arms stieg mit dem Risiko (IMDC-Score) an.</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Lenvatinib + Pembrolizumab ebenfalls verdoppelt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen/Skalen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) zeigte sich für Lenvatinib + Pembrolizumab eine Überlegenheit bei der Zeit bis zur ersten relevanten Verschlechterung, in den anderen Parametern ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede für einen der beiden Behandlungsarme.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Insgesamt traten Nebenwirkungen in beiden Studienarmen häufig auf, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren häufiger im Lenvatinib/Pembrolizumab- (82,4%) als im Sunitinib-Arm (71,8%). Die Rate an Therapieabbrüchen lag für Levantinib bei 25,6% und für Pembrolizumab bei 28,7%, bei Sunitinib lag sie bei 14,4%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen und häufiger im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm auftraten, waren Hypertonie (27,6%), Diarrhoe (9,7%), Gewichtsverlust (8,0%) und Proteinurie (7,7%) [10].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ knapp. Er fokussiert auf die fehlenden Daten aus der Studie KEYNOTE 581/CLEAR zu den Ergebnissen in den IMDC-definierten Risikogruppen und damit auf die fehlende Vergleichbarkeit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lenvatinib/Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Lenvatinib/Pembrolizumab: 4</p>	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Kombination von Multikinase-Inhibitoren mit Immuncheckpoint-Inhibitoren war eine konsequente Weiterentwicklung der gezielten Therapien der letzten 20 Jahre beim Nierenzellkarzinom. Auch die Optimierung der Immuntherapie durch Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren war konsequent. Mit der Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab stehen jetzt vier Multikinase-/Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination zur Verfügung (alphabetisch):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avelumab / Axitinib</li> <li>- Nivolumab / Cabozantinib</li> <li>- Pembrolizumab / Axitinib</li> <li>- Lenvatinib / Pembrolizumab</li> </ul> <p>Dazu kommt die Kombination von 2 Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Nivolumab + Ipilimumab.</p> <p>Im Kontext von KEYNOTE 581/CLEAR sind vor allem diese Aspekte zu diskutieren:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleich mit Sunitinib</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Studienplanung war Sunitinib ein anerkannter Standard und damit auch ein angemessener Kontrollarm. In KEYNOTE 581/CLEAR zeigte sich für Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib eine Erhöhung der Remissionsrate sowie eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Auch in den anderen Zulassungsstudien war Sunitinib der Vergleichsarm. Dabei ergaben sich z. T. etwas unterschiedliche Ergebnisse in allen drei dieser Endpunkte. Die Unterschiede sind vermutlich auf etwas unterschiedliche Kollektive zurückzuführen, zeigen aber auch die Schwierigkeiten indirekter Vergleiche auf.</p> <p><u>Wirksamkeit bei allen Nierenzellkarzinomen</u></p> <p>Die Zulassungsstudie schloss nur Patient*innen mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ein. Die Zulassung umfasst alle histologischen Entitäten. Bei Patient*innen mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom können sowohl Multikinase-Inhibitoren als auch Immuncheckpoint-Inhibitoren zu Remissionen führen.</p> <p><u>Was ist die beste Kombination in der Erstlinie?</u></p> <p>Diese Frage aus der Versorgung ist auch Basis dieses Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Basierend auf den aktuellen Leitlinien und auch der Einbindung der Fachgesellschaften in die</p>	<p>Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p> <p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beratungen hat der G-BA den neuen Standard der Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, nur Nivolumab + Cabozantinib fehlt noch. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib entschieden. Hier zeigen sich weder positive noch negative, statistisch signifikante Unterschiede von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.</p> <p>Die nächste große Aufgabe sind direkt vergleichende Studien zur Festlegung eines einheitlichen Standards und/oder zur Selektion der Patient*innen, die für die eine oder andere Kombinationstherapie besonders gut geeignet sind.</p> <p>Die Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut, bei Patient*innen mit intermediärer und ungünstiger Prognose ist diese Kombination dem Sunitinib bei fast allen patientenrelevanten Endpunkten überlegen. Das Nebenwirkungsspektrum erfordert ein sorgfältiges Monitoring und ggf. eine Dosisanpassung.</p> <p>Die „Luxussituation“ einer Auswahl zwischen mehreren, hochwirksamen Therapien wurde um eine weitere, effektive Option erweitert.</p>	<p>ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141-148, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, November 2021 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)
6. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al.: Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103-1115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047)
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. ASCO 2021, Abstract 4500; <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/195569>
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al.: Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 384:829-841, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2026982](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982)
10. Motzer RJ, Alekseev B, Rha SY et al.: Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 384:1289-1300, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	05. Mai 2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx®) Vorgangsnummer 2021-12-15-D-749  Eisai GmbH  in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im IQWiG-Bericht Nr. 1327 zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Wahl der Datenschnitte der eingeschlossenen Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 als nicht sachgerecht eingestuft. Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wurden der Datenschnitt vom 28. August 2020 der KEYNOTE 581/CLEAR und der Datenschnitt vom 06. Januar 2020 der Studie KEYNOTE 426 herangezogen, da diese ähnliche und somit vergleichbare mediane Nachbeobachtungszeiten aufweisen.</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG ist diese Kritik nur teilweise gerechtfertigt. In der Praxis ist es eine Herausforderung endpunktspezifisch den am besten geeigneten Datenschnitt für die Nutzenbewertung zu identifizieren. Nach wie vor bleibt es unklar, nach welchen Kriterien hier vorgegangen werden soll [1]. Fraglich ist auch, ob ein allgemeingültiges Vorgehen überhaupt möglich ist.</p> <p>Um Studien in einen indirekten Vergleich einbeziehen zu können, ist deren Ähnlichkeit nicht nur die zentrale Annahme, sondern die Grundvoraussetzung. Ähnlichkeitskriterien beziehen sich nicht nur generell auf Patientencharakteristika und Studiencharakteristika, sondern auch endpunktspezifisch auf die Vergleichbarkeit der Beobachtungszeiten. Diese Vergleichbarkeit ist mit dem jeweils dritten Datenschnitt der Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 gegeben und somit ist die Wahl dieser Datenschnitte aus Sicht der Roche Pharma AG vertretbar. Zudem sind die Datenschnitte a priori definiert und/oder von Zulassungsbehörden gefordert. Da nach Dossievorlage für alle relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen sind, wären höchstens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sensitivitätsanalysen mit anderen Datenschnitten für den indirekten Vergleich denkbar.</p>	<p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Schwenke, C.: „Implikation von Datenschnitten und Zensierung in klinischen Studien auf die Bewertbarkeit von Arzneimitteln“ in: „Monitor Versorgungsforschung“ (03/21), S. 30-33.  
<http://doi.org/10.24945/MVF.03.21.1866-0533.2315>

#### 5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	06.05.2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib/ Kispplx® 2021-12-15-D-749
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 19. April 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx®) in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Sorafenib (Nexavar®) für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung: ...Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen (1).</p> <p><b>Anmerkung:</b> Eine Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA im April 2021 gemäß den Kriterien des 5. Kapitels § 6 seiner Verfahrensordnung festgelegt wurde. Ein Kriterium dabei ist, dass als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung nur in Betracht kommt, wenn das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet hat. Daher werden alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgelistet. Obwohl Sorafenib ebenfalls grundsätzlich eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet hat, wird dieses Arzneimittel bei</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>1</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur</p>

<sup>1</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</li></ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>)</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1327 Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. Auftrag A21-160, Version 1.0 Stand 05.04.2022 [Zugriff: 04.05.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab): Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2020-B-386 Lenvatinib. Stand April 2021.
3. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information März 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tivozanib (Nierenzellkarzinom): Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2017-B-147 Tivozanib. Stand: September 2017 [Zugriff 04.05.2022].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2019-B-030 Avelumab+Axitinib. Stand: April 2019 [Zugriff: 04.05.2022].

## 5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	09.05.2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx®) Anwendungsgebiet: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab Vorgangsnummer 2021-12-15-D-749 IQWiG-Bericht-Nr. 1327, Version 1.0 vom 05.04.2022
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</b></p> <p>Die Eisai GmbH hat für den Wirkstoff Lenvatinib ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgte am 19.04.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>1</sup> Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: 2021-12-15-D-749) bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>„Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“.</i><sup>2</sup></p> <p>Dieses Anwendungsgebiet wird vom G-BA in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</li><li>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>)</li></ul> <p>Für Patienten mit günstiger Risikoprognose (Teilanwendungsgebiet a) definiert der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Risikoprognose</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Teilanwendungsgebiet b) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose).</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (im Folgenden BMS) ist der Zulassungsinhaber von Nivolumab (OPDIVO®) und ist daher vom Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvatinib (Kispalyx®) betroffen. BMS möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung Stellung zu nehmen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8f	<p><b>Anmerkung zur Festlegung der zVT</b></p> <p>BMS stimmt der Festlegung der zVT durch den G-BA grundsätzlich zu.</p> <p>Bis vor Kurzem stellten Sunitinib und verwandte Substanzen den Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar und wurden auch seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zVT definiert. Mit der Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms seit 2019 vollzog sich jedoch ein Wandel des Behandlungsstandards, insbesondere für Patienten, die für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet sind. Entsprechend ist aus Sicht von BMS die Festlegung der zVT unter Berücksichtigung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren sachgerecht und entspricht dem derzeit anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von neuen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wäre dennoch auch weiterhin ein Vergleich gegenüber Sunitinib relevant, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>1</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur</p>

<sup>1</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten, da in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren die Bewertung gegenüber Sunitinib erfolgte. Aus diesen Gründen, sollte Sunitinib auch weiter im Rahmen der zVT betrachtet bleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit der aktuell vom G-BA festgelegten zVT sollten auch die direkt vergleichenden Ergebnisse der Zulassungsstudie 307 (Studie CLEAR) gegenüber Sunitinib als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erachtet werden.</p>	<p>Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul>

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der</p>

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und</p>

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>)</p>

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG-Berichte - Nr. 1327 Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5432/2021-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib\\_D-749.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5432/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-749.pdf).
2. Eisai GmbH (2021): Kispplx® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

## 5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispalyx®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><i>Ableitung des Zusatznutzens für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 581/CLEAR für die beiden Teilpopulationen</i></b></p> <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Lenvatinib „Kispplx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“) wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung zwei Teilpopulationen mit jeweiliger zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0): <i>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</i></p> <p>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq</math> 3): <i>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</i> oder <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i> oder <i>Avelumab in Kombination mit Axitinib</i> (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>1</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:</p>

<sup>1</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EISAI folgt grundsätzlich der Festlegung der zVT des G-BA. Im vorliegenden AWG wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Sunitinib geführt und die vom G-BA bestimmte zVT „<i>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</i>“ umgesetzt.</p> <p>Neben den vom G-BA benannten Optionen der zVT wird Sunitinib in den nationalen und internationalen Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als geeignete und bewährte Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen (1-8). Sunitinib hat also nach wie vor einen relevanten therapeutischen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>Sunitinib wurde daher als Vergleichstherapie in den meisten klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet und wurde auch seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zVT definiert (9-11).</p> <p>Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie KEYNOTE 581/CLEAR stellte Sunitinib die allgemein anerkannte Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar.</p> <p>Dementsprechend ist aus Sicht von MSD zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab somit auch der Vergleich gegenüber Sunitinib nicht außer Acht zu lassen.</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Zeile 17-26	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>„Der pU legt zu der Studie CLEAR in Modul 4 B Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzt er die Auswertungen zum 4. Datenschnitt, jedoch nur für den von ihm zusätzlich betrachteten direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib. Für den indirekten Vergleich Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib verwendet er ausschließlich den 3. Datenschnitt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage [29] für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Auf die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts kann nur verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von MSD eignen sich die in Modul 4B dargestellten Datenschnitte am besten für die Durchführung eines indirekten Vergleichs.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass sich sowohl in der Studie KEYNOTE 581/CLEAR als auch in der Studie KEYNOTE 426 konsistente Ergebnisse zwischen dem 3. Datenschnitt und dem 4. Datenschnitt bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigen. Aufgrund dieser konsistenten Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Erkenntnisse der indirekten Vergleiche unabhängig von der Wahl des jeweiligen Datenschnitts sind.</p> <p><b>Begründung:</b></p>	<p>den einzelnen Behandlungsarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p> <p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><i>Dargestellte Datenschnitte sind vergleichbar und eignen sich für die Durchführung eines indirekten Vergleichs:</i></b></p> <p>Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wurde der 3. Datenschnitt vom 28. August 2020 der KEYNOTE 581/CLEAR und der 3. Datenschnitt vom 06. Januar 2020 der Studie KEYNOTE 426 verwendet. In der Studie KEYNOTE 581/CLEAR betrug die mediane Beobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt 24,9 Monate für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und 21,5 Monate für Sunitinib. In der Studie KEYNOTE 426 betrug die mediane Beobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt 27,6 Monate für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 26,3 Monate für Sunitinib. Somit besitzen die beiden Datenschnitte vergleichbare Nachbeobachtungszeiten.</p> <p><i>Konsistenz der Ergebnisse zwischen den 3. und 4. Datenschnitten der Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426:</i></p> <p><i>Tabelle 4: Gegenüberstellung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben des 3. und 4. Datenschnitts für Patienten mit</i></p>	<p>Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

*günstigem IMDC Risikoprofil der Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426*

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>HR und 95 %-KI des 3. Datenschnitts<sup>a</sup></b>	<b>HR und 95 %-KI des 4. Datenschnitts<sup>b</sup></b>
Studie: KEYNOTE 581/CLEAR	1,15 [0,55; 2,40]	1,22 [0,66; 2,26]
Studie: KEYNOTE 426	1,06 [0,60; 1,86]	1,17 [0,76; 1,80]

a: Datenschnitt: 28. August 2020 (KEYNOTE 581/CLEAR); 06. Januar 2020 (KEYNOTE 426)  
 b: Datenschnitt: 31. März 2021 (KEYNOTE 581/CLEAR); 11. Januar 2021 (KEYNOTE 426)  
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

*Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie KEYNOTE 581/CLEAR zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit günstigem IMDC Risikoprofil ein Hazard Ratio (HR) von 1,15 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,55; 2,40]). Die Ergebnisse des 4. Datenschnitts zeigen ein HR von 1,22 (95 %-KI: [0,66; 2,26]) und sind somit konsistent zu den Ergebnissen des 3. Datenschnitts.*

*Analog hierzu ergeben sich bei Betrachtung des 3. und 4. Datenschnitts der Studie KEYNOTE 426 konsistente Ergebnisse (3. Datenschnitt HR: 1,06; 95 %-KI: [0,60; 1,86], 4. Datenschnitt HR: 1,17; 95 %-KI: [0,76; 1,80], siehe Tabelle 1).*

*Tabelle 5: Gegenüberstellung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben des 3. und 4. Datenschnitts für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC Risikoprofil der Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426*

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>HR und 95 %-KI des 3. Datenschnitts<sup>a</sup></b>	<b>HR und 95 %-KI des 4. Datenschnitts<sup>b</sup></b>
Studie: KEYNOTE 581/CLEAR	0,58 [0,42; 0,80]	0,62 [0,46; 0,83]
Studie: KEYNOTE 426	0,63 [0,50; 0,81]	0,64 [0,52; 0,80]

a: Datenschnitt: 28. August 2020 (KEYNOTE 581/CLEAR); 06. Januar 2020 (KEYNOTE 426)

b: Datenschnitt: 31. März 2021 (KEYNOTE 581/CLEAR); 11. Januar 2021 (KEYNOTE 426)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

*Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie KEYNOTE 581/CLEAR zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC Risikoprofil ein HR von 0,58 (95 %-KI: [0,42; 0,80]). Die Ergebnisse des 4. Datenschnitts zeigen ein*

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>HR von 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83]) und sind somit konsistent zu den Ergebnissen des 3. Datenschnitts.</i></p> <p>Analog hierzu ergeben sich bei Betrachtung des 3. und 4. Datenschnitts der Studie KEYNOTE 426 konsistente Ergebnisse (3. Datenschnitt HR: 0,63; 95 %-KI: [0,50; 0,81], 4. Datenschnitt HR: 0,64; 95 %-KI: [0,52; 0,80], siehe Tabelle 2).</p> <p>Somit ergibt sich bezüglich des indirekten Vergleichs der Studien KEYNOTE 581/CLEAR und KEYNOTE 426 kein wesentlicher Informationsgewinn des 4. Datenschnitts gegenüber dem 3. Datenschnitt. Aus Sicht von MSD eignen sich die in Modul 4A dargestellten Ergebnisse des 3. Datenschnitts am besten für die Berechnung des indirekten Vergleichs.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Eisenhauer EA, T. P. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), S. 228-47.
2. Ljungberg B, et al. (2019). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell. *European Urology*, 75(5), S. 799-810.
3. Pfizer Pharma GmbH. (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axitinib (Inlyta®). Modul 4A. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17\\_Modul4A\\_Axitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17_Modul4A_Axitinib.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
4. Karam JA, R. B. (2011). Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 185(2), S. 439-44.
5. Karam JA, W. C. (2011). The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/oncology clinics of North America*, 25(4), S. 753-64.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2013). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axitinib. Von [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
7. Swinburn P, L. A. (2010). Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*, 26(5), S. 1091-6.
8. Mohamed AF, H. A. (2011). Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*, 29(11), S. 977-88.
9. Wong MK, M. A. (2012). Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Journal of medical economics*, 15(6), S. 1139-48.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2020). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-200 Pembrolizumab. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5413/2021-12-15\\_Informationen-zVT\\_Pembrolizumab-D-763.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5413/2021-12-15_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-763.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH. (2019). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (Keytruda®). Modul 4C. Von [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) abgerufen am 06.05.2022.
12. Eisai GmbH. (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lenvatinib (Kisplyx®). Modul 4B. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5430/2021\\_12\\_02\\_Modul4B\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5430/2021_12_02_Modul4B_Lenvatinib.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
13. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avelumab (Bavencio®). Modul 4A. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20\\_Modul4A\\_Avelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf) am 06.05.2022.
14. Haanen JBAG, et al. (2021). Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39(15\_suppl), S. 4574-4574.

15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2021). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 3.0 (AWMF-Registernummer: 043/017OL). Von [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_3/L\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_3/L_Nierenzellkarzinom_Langversion_3.0.pdf) abgerufen am 06.05.2022.

## 5.7 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	10.05.2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib/Kispalyx®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die PFIZER PHARMA GmbH nimmt zu der am 19. April 2022 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Lenvatinib (in Kombination mit Pembrolizumab) Stellung:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter, für den indirekten Vergleich verwertbarer Endpunkt</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass selbst wenn der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 herangezogen worden wäre, sich weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 aus dem indirekten Vergleich für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, ge-sundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Aussagen zum Zusatznutzen treffen ließen. Demnach wären nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbar. Das IQWiG bezieht dies insbesondere in der Kategorie Morbidität lediglich auf die patientenberichteten Endpunkte, die aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen nicht verwertbar sind. Jedoch stellt das progressionsfreie Überleben (PFS) einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität mit geringem Verzerrungspotenzial in beiden Studien dar, der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden kann.</p> <p>Das PFS, definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein ge-bräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (1). Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt zum anderen Auf-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungarmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.</p> <p>Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schluss über das Anhalten von Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH geht davon aus, dass eine Progression des Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC), welche mittels RECIST-Kriterien frühzeitig erkannt werden kann, der Symptomatik vorausgeht bzw. von dieser begleitet wird. Im Rahmen einer Progression des fortgeschrittenen RCC kann der Primärtumor wachsen. Es können neue Metastasen auftreten und bestehende Metastasen sich vergrößern. Metastasen in z. B. Gehirn, Knochen/ Wirbelsäule, Leber oder Lunge verursachen Beschwerden und können Operationen oder andere den Patienten belastende Interventionen (z. B. Bestrahlung) notwendig machen (2, 3, 4, 5).</p> <p>Ziel der Therapie des fortgeschrittenen RCC ist es daher, eine Progression mittels bildgebender Verfahren möglichst frühzeitig zu erkennen, um so durch eine optimale Therapiesteuerung einen symptomatischen Progress möglichst zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern. Eine Vergrößerung des Primärtumors, bestehender Metastasen oder die Entstehung neuer Metastasen ist in der Regel zuerst anhand der Bildgebung erkennbar und somit Entscheidungsbasis für die weitere Therapieplanung. Unter Nichtbeachtung der Bildgebung, d. h. bei einer rein „symptomorientierten“ Diagnose und Therapie müsste man konsequenterweise bis zum symptomatischen Progress warten, was in vielen Fällen zu fatalen Komplikationen führen könnte (z. B. Bruch einer zunächst asymptomatischen Wirbelkörpermetastase mit Folge einer Querschnittlähmung) (6). Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit eine Verlängerung der Zeit, bis sich weitere den Patienten belastende Symptome ergeben oder sich die Notwendigkeit weiterer belastender Interventionen wie z.B. Operation oder Bestrahlung ergibt, stellt damit einen patientenrelevanten Nutzen dar.</p> <p>Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patienten unmittelbar.</p>	<p>intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie Patientenbefragungen belegen, hat der Krankheitsprogress per se, auch unabhängig von konkreten individuellen Symptomen durch das Fortschreiten der Erkrankung, eine hohe Bedeutung für die Patienten. Für Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurde gezeigt, dass eine stabile, nicht progrediente Erkrankung mit dem höchsten Nutzwert verbunden ist, während die Krankheitsprogression mit dem niedrigsten Nutzwert, d. h. einer deutlich höheren Belastung des Patienten, einhergeht. Die Belastung durch den Krankheitsprogress übersteigt dabei die Belastung durch typische mit der medikamentösen Tumortherapie verbundene Nebenwirkungen einschließlich Grad 3 (7). In einer weiteren Untersuchung wurden Patienten mit RCC, darunter 37 % mit bekannter metastasierter Erkrankung, dazu befragt, wie wichtig ihnen PFS in Relation zu dem Risiko des Auftretens bestimmter typischer Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie ist (8). Dabei wurde das PFS von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft, wichtiger als die Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und wichtiger als die Chance, dass bestimmte Nebenwirkungen in schwächerer Ausprägung auftreten. Auch in einer weiteren Befragung zur Bedeutung des PFS im Verhältnis zum Auftreten bestimmter Toxizitäten wählten Patienten das PFS als das am meisten wertgeschätzte Merkmal eines Arzneimittels beim RCC aus (9).</p> <p>Die Tumorgröße wurde in beiden für den indirekten Vergleich vorliegenden Studien mittels RECIST-Kriterien bestimmt, was eine objektive Messung der Tumorlast erlaubt, und jeweils durch ein verblindetes unabhängiges Komitee ausgewertet. Da in beiden Studien keine sonstigen verzerrenden Einflüsse vorliegen, kann daher jeweils von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Die Ergebnisse zum PFS aus dem indirekten Vergleich sind daher auswertbar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS grundsätzlich als patientenrelevanter und für den indirekten Vergleich verwertbarer Endpunkt in der Bewertung zu Lenvatinib anerkannt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Aktuell wird in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für erwachsene Patienten und Patientinnen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) ausschließlich die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) akzeptiert (10).</p> <p>Gleichzeitig wird die Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib lediglich für Patienten und Patientinnen mit ungünstigem Risikoprofil empfohlen.</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH ist der Meinung, dass die Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib für alle Risikogruppen als gleichwertige Therapieoption betrachtet werden muss und daher sowohl für Patienten mit günstiger Risikoprognose (IMDC-Score 0) als auch für Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) als zVT akzeptiert werden sollte. Insbesondere liegt keine hinreichende Evidenz dafür vor, dass für Patienten mit günstigem Risikoprofil die Therapie mit Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Avelumab + Axitinib zu bevorzugen ist. Als die Kombination Pembrolizumab + Axitinib durch das Nutzenbewertungsverfahren lief, waren die Teilpopulationen noch anders definiert (11). Hier bildeten Patienten mit günstigem und Patienten mit intermediärem Risikoprofil eine Population, für die Pembrolizumab + Axitinib insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen demonstrieren konnte. Berücksichtigt man jedoch die aktuell gültige Einteilung der Patienten in die Teilpopulationen, so müssen Patienten mit günstigem Risikoprofil separat betrachtet werden. Für diese Teilpopulation wurde vom G—BA bisher kein Zusatznutzen bestimmt. Die Ergebnisse für die Kombination Avelumab + Axitinib sind in dieser Teilpopulation vergleichbar mit den Ergebnissen für die Kombination Pembrolizumab + Axitinib, insbesondere auch hinsichtlich des</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>1</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> </ul>

<sup>1</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberlebens (11, 12, 13). In einem aktuelleren Datenschnitt vom 28.04.2020 der Studie JAVELIN RENAL 101 bestätigt sich dies. Hier wurde ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit günstigem Risikoprofil erreicht (HR [95%-KI]: 0,66 [0,356; 1,223]) und für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil konnte ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,636; 0,983]) (14). Auf Basis der verfügbaren Evidenz ist daher nicht nachvollziehbar, weshalb Pembrolizumab + Axitinib für diese Teilpopulation die einzig akzeptierte Therapieoption darstellt.</p> <p>Auch in der S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom wird die Therapie mit Avelumab + Axitinib für alle Risikogruppen empfohlen. Die Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib hat zwar aufgrund des signifikanten OS-Vorteils in der <i>Gesamtpopulation</i> einen höheren Empfehlungsgrad, jedoch wird darauf hingewiesen, dass die die Studien nicht 1:1 vergleichbar sind. Zudem soll die Erstlinientherapie mit Hinblick auf das jeweilige Therapieziel sowie patientenindividuelle Faktoren ausgewählt und auch das Nebenwirkungsprofil berücksichtigt werden (15). Demnach lässt sich nicht ableiten, dass nur Patienten mit ungünstigem Risikoprofil von der Therapie mit Avelumab + Axitinib profitieren können - vielmehr soll die Therapie für alle Risikogruppen erwogen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib sollte als zVT für alle Risikogruppen bzw. beide Teilpopulationen aufgenommen werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Eisenhauer EA, T. P. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), S. 228-47.
2. Ljungberg B, et al. (2019). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell. *European Urology*, 75(5), S. 799-810.
3. Pfizer Pharma GmbH. (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axitinib (Inlyta®). Modul 4A. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17\\_Modul4A\\_Axitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17_Modul4A_Axitinib.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
4. Karam JA, R. B. (2011). Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 185(2), S. 439-44.
5. Karam JA, W. C. (2011). The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/oncology clinics of North America*, 25(4), S. 753-64.
6. Gemeinsamer Bundessausschuss (G-BA). (2013). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axitinib. Von [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
7. Swinburn P, L. A. (2010). Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*, 26(5), S. 1091-6.
8. Mohamed AF, H. A. (2011). Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*, 29(11), S. 977-88.
9. Wong MK, M. A. (2012). Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Journal of medical economics*, 15(6), S. 1139-48.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2020). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-200 Pembrolizumab. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5413/2021-12-15\\_Informationen-zVT\\_Pembrolizumab-D-763.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5413/2021-12-15_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-763.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH. (2019). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (Keytruda®). Modul 4C. Von [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) abgerufen am 06.05.2022.
12. Eisai GmbH. (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lenvatinib (Kisplyx®). Modul 4B. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5430/2021\\_12\\_02\\_Modul4B\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5430/2021_12_02_Modul4B_Lenvatinib.pdf) abgerufen am 06.05.2022.
13. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avelumab (Bavencio®). Modul 4A. Von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20\\_Modul4A\\_Avelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf) am 06.05.2022.
14. Haanen JBAG, et al. (2021). Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39(15\_suppl), S. 4574-4574.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2021). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 3.0 (AWMF-Registernummer:

043/0170L). Von [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_3/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_3/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_3.0.pdf) abgerufen am 06.05.2022.

## 5.8 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. April 2022 eine Nutzenbewertung für Lenvatinib (Kisplyx) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zugelassen im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich folgende zwei Patientengruppen. Für a) erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) legt der G-BA die Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib fest. Für b) erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) legt der G-BA die Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib fest. Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Das Institut begründet dies unter anderem damit, dass die Teilpopulationen im vorgelegten indirekten Vergleich nicht hinreichend ähnlich sind. Der Hersteller beansprucht in seinem Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a<sup>1</sup>, Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.</p> <p>zu 2. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:</p>

<sup>1</sup> Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021</li> <li>- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (Stand: März 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.</p> <p>Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p> <p>In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score <math>\geq 3</math>) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Lenvatinib (D-749) + Pembrolizumab (D-763)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 23. Mai 2022

von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig

Herr Dr. Lendemans

Herr Eheberg

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Wendel-Schrief

Frau Dr. Sahakyan

Herr Wiefarn

Frau Dr. Schiefer

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Grünwald

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Sommer

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Beinhauer

Frau Dr. Caruso

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Bluhmki

Frau Popfinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Bosold

Frau Schmitter

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Lenvatinib und Pembrolizumab in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Erstlinientherapie. Wir haben es mit zwei Verfahren zu tun, dem Verfahren D-749 und dem Verfahren D-763, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 5. April 2022, zu der Stellungnahmen abgegeben haben die beiden pharmazeutischen Unternehmer; das ist zum einen der von Pembrolizumab, nämlich MSD Sharp & Dohme, und der von Lenvatinib Eisai GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb und Roche Pharma AG in beiden Verfahren. Dann haben wir Stellungnahmen von Klinikern, nämlich von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Eisai müssten zugeschaltet sein Herr Mehlig, Herr Dr. Lendemans, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke, für MSD Frau Dr. Wendel-Schrief, Frau Dr. Sahakyan, Herr Wiefarn und Frau Dr. Schiefer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie müsste Herr Professor Dr. Grimm zugeschaltet sein, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grünwald, für Roche Pharma Frau Dr. Sommer und Herr Dr. Buhck, Frau Beinhauer und Frau Dr. Caruso für Bayer, Herr Bluhmki und Frau Popfinger für Bristol, Frau Bosold und Frau Schmitter für Pfizer und Herr Bussilliat für den vfa. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Da wir es mit einem unechten Spiegeldossier zu tun haben, müssen beide pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit haben, einzuführen. Ich sage einmal, weil wir über Lenvatinib plus Pembrolizumab sprechen, so habe ich es jedenfalls aufgerufen, würde ich mit dem pharmazeutischen Unternehmer für Lenvatinib beginnen; das wäre Eisai. Sie haben als Erster das Wort, dann würden wir mit MSD Sharp & Dohme, fortfahren. Wer macht das für Eisai? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Schönen guten Morgen allerseits! Ich nehme sehr gerne die Gelegenheit wahr, eine kurze Einleitung geben zu dürfen. Ich möchte vorher kurz meine Kollegen vorstellen, wenn ich darf. – Herr Dr. Dirk Lendemans ist Manager Medical Affairs der Geschäftseinheit Onkologie bei Eisai und unter anderem für Lenvatinib in der Indikation Nierenzellkarzinom verantwortlich. Herr Dr. Carsten Schwenke ist wohl den meisten, wenn nicht sogar allen, bestens bekannt. Er berät uns bei unserem Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr intensiv an der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Hilmar Mehlig, ich bin Market-Access-Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bekannt, geht es in dieser Anhörung um das Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Vor etwas mehr als einem Jahr haben wir in diesem Gremium die Nutzenbewertung zu Lenvatinib in Kombination mit Everolimus als Zweitlinientherapie anschließend an eine gegen VEGF gerichtete Behandlung ebenfalls im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom Erwachsener besprochen. Ich möchte gern an einige der seinerzeit gemachten Anmerkungen zu den Veränderungen der Therapielandschaft in den letzten Jahren für unsere anschließende Diskussion zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie anknüpfen. Danach möchte ich kurz auf die Studienergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, der sogenannten CLEAR-Studie oder Studie 307, der Kombination von Lenvatinib mit

Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung, eingehen und schließlich die vorgelegten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassen.

Die letzten circa fünf Jahre haben fundamentale Veränderungen in der Behandlung des Nierenzellkarzinom mit sich gebracht. Eine bemerkenswerte Anzahl verschiedener zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten wurden untersucht, zugelassen und in Behandlungsalgorithmen integriert. Vornehmlich Tyrosinkinase-Inhibitoren, zu denen auch Lenvatinib zählt, und Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab sowie Kombinationstherapien verschiedener zielgerichteter Wirkstoffe, wie Lenvatinib mit Pembrolizumab, haben das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert und fraglos verbessert. Evidenzbasierte hochwirksame neue Erst- und Zweitlinientherapien bereichern die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und erlauben den Ärzten eine immer differenziertere Behandlung zum Nutzen der Patienten.

Einhergehend mit diesem Fortschritt wurden folgerichtig rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinie vorgenommen, um die Veränderung der Standardtherapie aufgrund der veränderten Evidenzlage in der Erst- und Zweitlinientherapie abzubilden. So begrüßenswert diese Veränderungen alle sind, sie bringen allerdings speziell bei Betrachtung der Anforderungen durch die Nutzenbewertung schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich. Dies lässt sich sehr gut mit Bezug auf das langjährige Standardpräparat im Anwendungsgebiet und eben deshalb für die CLEAR-Studie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Komparator gewählte Sunitinib erläutern.

Ganz offensichtlich können Therapien, die zu Beginn einer mehrere Jahre dauernden klinischen Studie noch nicht zugelassen sind, nicht als Kontrolltherapie in RCTs berücksichtigt werden. Sie können aber sehr wohl zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten im Rahmen der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Verweis auf aktuelle S3-Leitlinien gefordert werden. Dieses Dilemma hat sich für uns ganz konkret für die hier zur Anhörung stehende Nutzenbewertung ergeben. In der CLEAR-Studie hat die Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab eine ganze Reihe positiver Ergebnisse im direkten Vergleich zu Sunitinib erbracht, unter anderem einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben, dem Overall Survival, mit einer signifikanten Hazard Ratio von 0,66.

Darüber hinaus zeigte sich für das progressionsfreie Überleben, das PFS, ein bisher nicht erreichter und auch in der absoluten Dauer von fast zwei Jahren sehr großer patientenrelevanter Effekt für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, der noch von keinem Wirkstoff und keiner Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet erzielt wurde. Ravaud schreibt dazu in seinem Editorial zur Volltextpublikation der CLEAR-Studie im „New England Journal of Medicine“, das unter dem Titel „A Step ahead in Metastatic Renal Cell Carcinoma“ erschien – ich zitiere –: “The combination of Lenvatinib plus Pembrolizumab has been associated with very long median progression-free survival (23.9 months) as compared with other combinations, for which 16.6 months has been among the longest.” Aber der G-BA hat sich bei seiner Festlegung der zVT nach den aktualisierten S3-Leitlinien gerichtet.

Als die Zusatznutzenbewertung für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab vor ziemlich genau zwei Jahren mit der Zuerkennung eines Zusatznutzens vom G-BA beschlossen wurde, war Sunitinib noch für beide seinerzeit vom G-BA bestimmten Teilpopulationen gemäß IMDC-Risikoscore klarerweise zVT. Für das heute zur Anhörung stehende Nutzenbewertungsverfahren war Sunitinib nicht mehr zVT. Ein Weg zum Umgang mit dieser Situation sind adjustierte indirekte Vergleiche gemäß Bucher gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Diesen Weg ist Eisai in der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegangen

und hat über den Brückenkomparator Sunitinib einen Vergleich gegen Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab hauptsächlich auf Basis des publizierten Nutzendossiers für diese Kombination vorgelegt. Da in den aktuellen Leitlinien Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sowie Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab unabhängig von der Prognose empfohlen werden, geht Eisai dabei davon aus, dass der indirekte Vergleich auf Basis der gesamten Studienpopulation für die Herleitung eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab geeignet ist.

Das IQWiG zieht aus für uns nicht nachvollziehbaren methodischen Erwägungen heraus den vorgelegten indirekten Vergleich nicht bei seiner Bewertung heran; das wird sicher gleich noch diskutiert werden. Darüber hinaus wird dem Endpunkt PFS keinerlei Beachtung geschenkt. Wir haben in unserer Stellungnahme eine tabellarische Übersicht aller zulassungsrelevanten Studien mit zielgerichteten Substanzen bzw. Substanzkombinationen zum Nierenzellkarzinom seit 2007 eingefügt, die belegt, dass der Großteil dieser Studien PFS als primären oder koprimären Endpunkt beinhaltete. Offensichtlich wird das PFS, das frühzeitige Krankheitskontrolle anzeigt, in der klinischen Forschung, der Zulassung und Patientenbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms als relevant akzeptiert. Aus Sicht von Eisai ist PFS als unmittelbar und direkt patientenrelevant in dieser Indikation zu betrachten.

Was lernen wir in der Gesamtschau aus dem indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab? Hinsichtlich des Endpunktes PFS ergibt sich ein signifikanter deutlicher Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Dasselbe gilt für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab grundsätzlich vergleichbar. Auf Basis klinischer Evidenz ergibt sich also für die Mortalität, die Verträglichkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein von der zVT verschiedener Nutzen, aber ein signifikanter Vorteil an progressionsfreiem Überleben.

In der Gesamtschau resultiert somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Ich darf ein kurzes Fazit ziehen: Evidenzbasierte, hochwirksame, neue Erst- und Zweitlinientherapien bereichern die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und erlauben den Ärztinnen und Ärzten eine immer differenziertere Behandlung zum Nutzen der Patienten. Einhergehend mit diesem Fortschritt wurden folgerichtig rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinie vorgenommen, die sich auch in der Festlegung des zVT des G-BA im Anwendungsgebiet niederschlugen. Um dieser Vorgabe entsprechen zu können, wurde ein hinreichend valider indirekter Vergleich vorgelegt, mit dem ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben belegt wurde. Wir bitten den G-BA, den indirekten Vergleich, wie von uns aktuell von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab vorgelegt, voll umfänglich in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig, für diese Einführung aus Sicht von Eisai. – Jetzt MSD, ich vermute Frau Dr. Wendel-Schrief, Sie machen das, oder?

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Genau. – Danke, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses, liebe Anwesende! Auch ich bedanke mich für die Möglichkeit, kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich aber in die Materie einsteige, möchte auch ich gern kurz meine Kollegen vorstellen. Herr Wiefarn, der an meiner Seite sitzt, ist maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich gewesen, meine Kollegin, Frau Sahakyan,

im Bereich Market Access unter anderem verantwortlich für das Nierenkarzinom, und meine Kollegin Andrea Schiefer im Bereich Medizin, unter anderem verantwortlich für die Indikation des Nierenkarzinoms. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief, und ich leite bei MSD den Bereich Market Access.

Die zugrunde liegende Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt. Deshalb haben wir jetzt die Situation, dass wir mit zwei Unternehmen, nämlich der Firma Eisai und uns als MSD, parallel durch die frühe Nutzenbewertung laufen und aus diesem Grund heute eine gemeinsame mündliche Anhörung haben.

Ich möchte darauf hinweisen, dass beide Firmen aus rechtlichen Gründen keine Absprachen treffen können. Demzufolge haben wir unsere Nutzendossiers separat und unabhängig erstellt und bitten insofern um Verständnis, dass wir nur Fragen zu unserem eigenen Dossier beantworten können. Außerdem werden Sie gleich merken, dass es einige Doppelungen beim Eingangsstatement gibt, da auch hier keine Absprache erfolgt ist.

Einige Worte zur Indikation: Die medikamentöse Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen metastasierenden Nierenzellkarzinoms hat sich, wie es der Kollege eben gesagt hat, in den letzten Jahren maßgeblich gewandelt. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dies zeigt sich auch in den verschiedenen Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der MSD grundsätzlich folgt. Gleichzeitig sieht MSD Sunitinib neben der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin als relevante Therapieoption an, da Sunitinib in den nationalen und internationalen Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als geeignete und bewährte Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen wird und somit nach wie vor einen relevanten therapeutischen Stellenwert in der klinischen Praxis besitzt.

Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 581 stellte Sunitinib die allgemein anerkannte Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar. Sunitinib wurde zudem seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Dementsprechend ist aus Sicht von MSD zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib der Vergleich gegenüber Sunitinib nicht außer Acht zu lassen.

Aufgrund der überzeugenden Daten der KEYNOTE 581 im direkten Vergleich zu Sunitinib wird in mehreren internationalen Leitlinien die Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib bereits zur Erstlinienbehandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen. In der KEYNOTE-581-Studie sehen wir eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. In der Gesamtpopulation, also über alle Risikoprofile hinweg, sehen wir eine Hazard Ratio von 0,72. Das bedeutet, das Risiko, zu versterben, wird durch die Kombination von Pembrolizumab mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib um fast 30 Prozent reduziert. Diese hervorragenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zum progressionsfreien Überleben und zur Krankheitskontrolle werden durch die positiven Ergebnisse in der Symptomatik, im Gesundheitszustand und in der Lebensqualität weiter unterstützt.

Zusammenfassend sehen wir im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib erhebliche Vorteile. In dem indirekten Vergleich mit Sunitinib als Brückenkompator zeigt sich jeweils eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer, und zwar unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. In der Gesamtschau ergibt sich daher aus unserer Sicht für beide Teilpopulationen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Kombination Pembrolizumab plus Lenvatinib der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für Erwachsene. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, also Herrn Grimm, Herrn Grünwald und Herrn Wörmann. Sie haben in Ihren Stellungnahmen sehr deutlich dargestellt, dass Sie im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib eine recht hohe Einstufung der klinischen Bewertung des Nutzens der jetzt in Rede stehenden Kombination sehen. Wir müssen uns für die vorliegende Nutzenbewertung die Frage stellen, wie die jetzt zu beurteilende Kombi im Vergleich zu den anderen neuen empfohlenen Kombinationstherapien, die Gegenstand der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, zu bewerten ist. Diesbezüglich haben wir keine direkt vergleichenden Studien; deshalb der indirekte Vergleich. Sehen Sie – und das ist die entscheidende Frage für uns – in der klinischen Praxis relevante Unterschiede der jetzt zur Bewertung anstehenden Kombination zu den weiteren neuen Kombinationstherapien jenseits der Bewertung gegenüber Sunitinib, die natürlich relevant ist? – Herr Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich kurz antworten, um es einzuordnen. Ganz grundsätzlich haben wir im Moment die erfreulich positive Situation, dass wir drei PD-L1-Inhibitoren aus der Checkpoint-Inhibitorfamilie haben; das ist positiv, und wir haben drei für die Erstlinientherapie in Kombination zugelassene TKIs. Ganz formal hätten wir damit neun Kombinationen, die man machen könnte, davon sind inzwischen hier vier zugelassen. Wir haben obendrein für die fortgeschrittenen, also höheren Risiko-Nierenzellkarzinome, die Kombination von zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Nivolumab plus Ipilimumab. Wir hatten in unserer frühen Einbeziehung im Rahmen der Beratung des G-BA deutlich darauf hingewiesen, dass Sunitinib für die Versorgung jetzt nicht mehr als zVT geeignet ist. Wir sehen alle historischen Argumente. Es sind auch von uns welche dabei, die an den Studien teilgenommen haben.

Da war Sunitinib korrekt, aber in dem, was wir heute in der Versorgung haben, entscheiden wir, welche Kombination für den Patienten in dieser Situation die beste ist, und da würden wir zum jetzigen Zeitpunkt, glaube ich, übereinstimmend sagen: Wir schreiben immer ein „Oder“ hinein, das heißt ein „Oder“ in den Entscheidungen für die Patienten, und das ist eigentlich ein Patienten-Oder; das ist kein wissenschaftliches Oder. Das wissenschaftliche wäre, dass wir keine vergleichenden Studien mit ausreichender Power haben, die direkt zeigen können, welches der Präparate in den verschiedenen Situationen überlegen wäre. Das heißt, wir richten uns im Wesentlichen danach, welche Nebenwirkungen wir dem Patienten zumuten oder nicht zumuten können. Das ist das, was ich als Patienten-Oder bezeichnen würde.

Das wäre meine Einführung dazu, und vielleicht noch, was mehrfach gesagt wurde: Es ist nicht so einfach für die Fachgesellschaften, in einer Dossiererarbeitung mit unterschiedlichen Zahlen und Datenschnitten arbeiten zu müssen. Ich verstehe das Argument natürlich, juristisch, dass Sie nicht miteinander in einer bestimmten Art und Weise kooperieren dürfen. Trotzdem: Der Eindruck nach außen ist für uns nicht der positivste, wenn Dossiers so präsentiert werden wie in diesem Verfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Das Letzte nehme ich einfach zur Kenntnis, weil wir es nicht beeinflussen können. – Wer möchte weitermachen, Herr Grimm, oder Herr Grünwald? – Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich kann vielleicht noch kurz ergänzen. – Sie hatten speziell gefragt, wie unsere Wahrnehmung im Vergleich zu den anderen Kombinationen ist. Ich glaube, es steht außer Frage, dass die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab eine sehr effektive Kombination ist, und wie gerade zum Ende der Diskussion angeklungen ist, ist es so, dass häufig höhere Effektivität möglicherweise mit etwas mehr Toxizität einhergeht. Meine subjektive Wahrnehmung ist, dass die Kombination in Bezug auf Ansprechrate PFS möglicherweise gegenüber den älteren Kombinationen mit Axitinib einen Vorteil bietet, aber das ist, wie gesagt, mehr meine subjektive Wahrnehmung. Ob sich das am Ende im Gesamtüberleben auswirkt, ist schwer zu beantworten, weil vielleicht die Summe aus

Effektivität versus Toxizität noch etwas mehr eingeht. Aber Viktor Grünwald hat selber an der Studie teilgenommen, er kann insofern vielleicht noch etwas mehr zu seiner Wahrnehmung der Effektivität und Toxizität sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Dann Herr Professor Grünwald.

**Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO):** Vieles ist schon gesagt, und dem ist nicht viel hinzuzufügen. Meine Perspektive ist tatsächlich die: Ich glaube, das, was wir hören, ist, dass wir in einem Korridor liegen, wo wir mit den neuen Kombinationen einfach wirksamer sind als die Einzeltherapie, aber das ist gar nicht mehr so sehr die Frage, sondern zwischen den verschiedenen Kombinationen wie wählen wir da aus. Ich glaube, das große Plus von Lenvatinib plus Pembrolizumab ist die Effektivität. Ich würde bestätigen, dass ich von meinem Eindruck hier in der Klinik auch glaube, dass das mehr leistet, was die Wirksamkeit oder Tumorschrumpfung angeht.

Die große Frage, die noch offen ist, ist: Wo stehen wir in drei Jahren? Also übersetzt sich das in den Überlebensvorteil, der substanziell anders ist als bei anderen TKI-Kombinationen. Ich glaube, das kann man momentan nicht wirklich gut beantworten. Ich denke, mit diesen ganzen indirekten Vergleichen könnte man aber – – Ich weiß nicht, ob die hier wirklich so zielführend sind. Ich als Kliniker schenke dem nicht allzu viel Bewertung, also, ich will das nicht allzu hoch einstufen, sondern ich will eigentlich die Langzeitdaten sehen und die nackten Zahlen zu verschiedenen Zeitpunkten, drei, vier, fünf Jahre, um ein besseres Gefühl dafür zu bekommen, wo man da steht. Aber unterm Strich ist das für mich eine gut machbare und sehr wirksame Therapie. Das, was gesagt wurde, wir selektionieren für den einzelnen Patienten anhand dieser Nutzen-Risiken und versuchen dann, die bestmögliche Therapie herauszusuchen, ist ein Luxus, und ich bin froh, dass wir hier in Deutschland die Möglichkeit haben, es so zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Grünwald. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, hat eine Frage.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich würde gern kurz auf das zurückkommen, was eben von Frau Wendel-Schrief von MSD angeführt und von Herrn Wörmann kritisch kommentiert wurde, nämlich die Problematik, dass Sie als zwei pU separat formal rechtlich leicht unterschiedliche Daten eingereicht haben. Das betrifft auch das nächste Verfahren mit der gleichen Kombination. Könnten Sie noch einmal dazu ausführen, welche rechtlichen Gründe das sind – Sie haben gesagt, aus rechtlichen Gründen wären keine Absprachen erlaubt –, ob das kartellrechtliche Gründe sind und welcher Art, weil es nicht nur für die Fachgesellschaften, sondern auch für uns nicht ganz unproblematisch ist, wenn teils unterschiedliche Datenschnitte und unterschiedliche Auswertungen eingereicht werden.

Die zweite Frage dazu: Würde sich dieses Verbot einer Absprache auch darauf erstrecken, wenn man beispielsweise, ich sage mal, formal, was teilweise bei Dossiers gemacht wird, einen externen Dienstleister mit der Erstellung beauftragen würde und sich beide Firmen zufällig für denselben Dienstleister entscheiden würden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die letzte Frage beantworte ich schon mal mit Ja. – Frau Wendel-Schrief, bitte.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Es ist tatsächlich kartellrechtlich; und wir haben unsere Juristen befragt, ob es irgendeine Möglichkeit gibt, dass wir uns doch absprechen können. Also, es ist ganz klar: Wir können uns nicht direkt miteinander absprechen. Das Problem ist, dass der G-BA-Beschluss Grundlage für die Preisverhandlung ist. Wissenschaftlich könnte man das machen, aber das Problem kommt dadurch zustande, dass wir anschließend die Preisverhandlung haben, und deshalb dürfen wir uns auch im Vorfeld nicht miteinander absprechen, weil das die Basis ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein externer Dienstleister löst das Problem nicht, dass wir einen kartellrechtlichen Umgehungstatbestand haben. Da ist die Rechtsordnung sehr apodiktisch. Wir müssen damit leben; deshalb habe ich die Kritik von Herrn Wörmann nur zur Kenntnis genommen. Das war eine bewusste bloße Kenntnisnahme, weil wir das nicht beeinflussen können. – Okay. Dann habe ich als Nächstes Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe aus der Argumentation von Herrn Professor Grünwald mitgenommen, dass der Fokus auf die Langzeiteffektivität und Overall-Survival-Ansprechen gelegt wurde. Jetzt habe ich aus der Stellungnahme der DGHO entnommen, dass man hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums ein sorgfältiges Monitoring für erforderlich ansehe. Ist das etwas Spezielles, was bei Pembrolizumab/Lenvatinib betont wurde, oder etwas, was auf die anderen Kombinationen mit Axitinib und Cabozantinib letzten Endes auch zutrifft, oder gibt es hier Nebenwirkungen, auf die ein besonderer Fokus gelegt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann wieder anfangen und würde die Kollegen gern bitten, das zu ergänzen. – Nein, es gibt kein ganz besonderes Nebenwirkungsprofil, aber die Besonderheit ist hier, dass die Abbrechrate relativ hoch ist. Sowohl Herr Grimm als auch Herr Grünwald haben vorsichtig angedeutet, dass das Abbrechen einer Therapie auch Verlust der Wirksamkeit bedeutet. Das heißt, wir sind sehr daran interessiert, dass Patienten diese Therapie wirklich hinbekommen können. Wir haben es auch in unserer Stellungnahme relativ differenziert aufgelistet: Man muss deutlich zwischen Pembrolizumab- und Lenvatinib-Nebenwirkungen differenzieren, je nachdem, ob die Dosierung oder zum Beispiel die Verlängerung von Intervallen notwendig ist. Das ist was, was wir damit ausdrücken wollen. Das heißt, es müssen Leute machen, die diese Therapie inzwischen gut kennen, die beide Substanzen gut kennen, die zum Beispiel bei Lenvatinib eine sorgfältige Dosisreduktion so hinbekommen, dass weiter die Compliance und die Adhärenz des Patienten gewährleistet sind. Das wäre mein übergeordneter Gesichtspunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte weitermachen, Herr Grimm oder Herr Grünwald? – Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, dem ist nicht viel hinzuzufügen. Jede dieser Kombinationstherapien bedarf eines sorgfältigen Monitorings. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass wir teilweise überlappende Toxizitäten haben, also die Checkpoint-Inhibitoren machen teilweise Toxizitäten, die von den Symptomen her ähnlich sind wie das Lenvatinib; als Beispiel der Durchfall. Dann ist die Frage, wie das optimal gemanagt werden muss. Unser Kommentar diesbezüglich ist eher so zu verstehen, als dass das eine komplexere Therapie als die anderen Kombinationstherapien ist und das nicht in die Hausarztpraxis gehört, um das überspitzt zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Herr Professor Grünwald, okay so?

**Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO):** Ja, genau. – Ich denke auch, der Punkt ist, das, was wir jetzt erleben, ist eine Therapieintensivierung, und die bedarf einer entsprechenden Überwachung. Je toxischer die Therapien werden, je höher der Nutzen einer möglichen Therapie ist, ich glaube, desto mehr müssen wir dann auch eine adäquate Überwachung sicherstellen. Das ist vielleicht noch nicht das Ende der Fahnenstange. Vielleicht gibt es noch andere Dreifachkombinationen, die hier punkten können. Ich denke, das ist der Hintergrund gewesen, weil die reine Grad-3/4-Rate in dieser Kombination höher ausfällt als in anderen, aber das gilt eigentlich für alle Kombinationstherapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grünwald. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Guten Morgen an alle! Ich möchte das aufgreifen, was Frau Müller eben gefragt hat. Absprachen sind nicht möglich, das haben wir jetzt, glaube ich, alle

gelernt. Es ist aber so, dass es mittlerweile eine oder sogar zwei Dossierbewertungen gibt, in denen steht, welche Daten eigentlich notwendig wären, um die Bewertung vollumfänglich machen zu können, auch für den indirekten Vergleich. Ich glaube, wir haben in der Dossierbewertung geschrieben, dass die Beurteilung der Ähnlichkeit hier einen sehr großen Stellenwert hat, weil wir im indirekten Vergleich jeweils eine Studie auf jeder Seite haben. Das heißt, wir können die anderen beiden zentralen Annahmen des indirekten Vergleichs nicht beurteilen, nämlich die Konsistenz und die Homogenität. Deshalb müssen wir uns auf die Ähnlichkeit fokussieren.

Wir haben geschrieben, dass man, wenn man Teilpopulationen betrachtet, schauen muss, ob die Teilpopulationen zwischen den Studien ähnlich sind. Dazu bedarf es der Patientencharakteristika und nicht nur dessen, sondern auch Angaben zu Folgetherapien sind wichtig, auch Angaben zu den Nachbeobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte und auch übergreifend. Jetzt hat ein Hersteller, nämlich Eisai, das teilweise nachgeliefert, da fehlen immer noch die Angaben zu den Folgetherapien und zu den Nachbeobachtungsdauern, aber immerhin sind die Patientencharakteristika schon mal da. MSD hat nichts nachgeliefert. Das ist mir noch unklar, weil die Informationen, was fehlt und was man bräuchte, in der Dossierbewertung beschrieben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – MSD? Wieso haben Sie nichts nachgereicht? – Herr Wiefarn.

**Herr Wiefarn (MSD):** Es ist so: Aufgrund der vertraglichen Konstellation in der KEYNOTE-426-Studie haben wir nicht die Möglichkeit, dass wir diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung verwenden können. Aber ich denke, das Risikoprofil selber war Stratifizierungsfaktor in der Studie. Von daher sollte eigentlich keine Strukturungleichheit im Risikoprofil vorhanden sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wiefarn. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Man sieht schon, dass sich zum Beispiel die Anzahl der metastasierten Organe zwischen den Studien unterscheidet. Das kann, wenn man sich das auf Teilpopulationsebene anschaut, noch einmal deutlich unterschiedlicher sein. Also, von daher, nur weil es ein Stratifizierungsmerkmal ist, ist das meines Erachtens erst einmal kein hinreichendes Argument dafür, dass man sich die Ähnlichkeit nicht in den Teilpopulationen anschauen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist eine Replik gewünscht? – Herr Wiefarn noch mal, oder nehmen Sie das so zur Kenntnis? Er nimmt es zur Kenntnis. – Ach so, er hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön, Herr Wiefarn.

**Herr Wiefarn (MSD):** Ich denke, wenn es ein Stratifizierungsmerkmal ist, ist es zumindest schon mal mit einer hohen Wahrscheinlichkeit gegeben, dass es zu einer Strukturgleichheit kommt, weil die Randomisierung letztendlich für jedes Strata durchgeführt wird. Gleichzeitig zeigt sich, dass die Gruppengrößen der Risikoprofile zwischen den Studien vergleichbar waren. Deshalb ist mit einer großen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass es hier keine Strukturungleichheiten gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Kommentierungen, Fragen, Anregungen? – Was ist los heute Morgen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht ganz kurz zu dem, was Sie gerade gesagt haben: Die Strukturgleichheit kann sich natürlich nur auf zwei Gruppen innerhalb einer Studie beziehen, nicht auf zwei Studien. Hier geht es um die Betrachtung der Ähnlichkeit. Also, unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich relevanter Effektmodifikatoren? Da hilft es nicht, sich nur anzuschauen, ob die Studien in sich strukturgleich sind, sondern ob sie übergreifend ähnlich sind. Das ist der Punkt, den wir betrachten müssen. Da hilft die Strukturgleichheit erst einmal nicht. Das, würde ich sagen, ist eine notwendige Bedingung, um nachher die Ähnlichkeit prüfen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Eheberg.

**Herr Eheberg (Eisai):** Nachdem es uns auch betrifft, würde ich dazu gerne etwas erwidern. Der Punkt ist: Für die CLEAR-Studie haben wir diese Aufteilung gemacht und uns das einmal angeschaut. Das bestätigt im Prinzip die Situation, dass wir eine genügend große Studie haben. Wenn man die beiden Teilpopulationen aufteilt, sieht man, dass sich alle nicht abhängigen, alle unabhängigen Faktoren gleichermaßen verteilen. Die beiden Studien sind vom Design her sehr ähnlich. Sie sind mit demselben wissenschaftlichen Hintergrund konzipiert worden, sprich: dieselben Erkenntnisstände sind eingeflossen, sodass wir davon ausgehen können, dass wir quasi eine gleiche oder vergleichbare Grundgesamtheit in den beiden Studien haben, die sich aufgrund der Größe relativ gut auf die beiden Teilpopulationen verteilt. Das können wir natürlich nur für eine Studie nachweisen. Für die CLEAR-Studie haben wir das nachgewiesen, und da sieht das sehr gut aus; weshalb wir davon ausgehen, dass hier der Vergleich über die beiden Populationen hinweg der Gesamtpopulation hinreichend valide ist, um einen sinnvollen indirekten Vergleich zu liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eheberg. – Herr Vervölgyi dazu.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das kann man so sehen. Ich glaube, dass wir diese Daten brauchen, dass es sie in der Form auch gibt und es wahrscheinlich zumindest für einen der beiden pU ein Leichtes gewesen wäre, diese vorzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Tja, Madames et Messieurs, keiner? – Freuen Sie sich alle schon auf das Endometriumkarzinom nachher, oder? – Frau Wendel-Schrief, geben Sie alles. Wir haben noch 20 Minuten, solange möchte ich mir Ihre Schlussworte nicht anhören. Aber wir müssen noch irgendetwas machen.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Also, Herr Hecken! – Kollege Wiefarn hat eben kurz darauf hingewiesen, dass es da auch wieder juristische Probleme gibt. Pembrolizumab, Axitinib ist eine Kombinationsstudie, bei der wir auch nicht Herr über alle Daten sind, sondern da gibt es einen weiteren Kombinationspartner, der es nicht gestattet hat, dass wir diese Daten verwenden. Das ist der juristische Hintergrund, warum wir das nicht bringen konnten, auch wenn es im ersten Moment so aussieht, Herr Vervölgyi, als ob wir da leicht herankommen. Leider ist das nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, die Juristen behindern die Fortschritte in der Medizin oder die angemessene Wertung. Damit ziehe ich mich aus dem weiteren Verlauf des heutigen Tages zurück und schaue. Aber Herr Zahn ist auch Jurist, also insofern hilft uns das nicht weiter. – Gibt es weitere Fragen? – Keine.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht müsste MSD das Wort „Baldrian“ aus der Unterschrift entfernen, weil alle so ruhiggestellt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich habe es eben auch gesehen. Aber wahrscheinlich ist es so, wie es von Herrn Professor Grünwald gesagt wurde: Im Moment ist ein indirekter Vergleich nice, hübsch, aber entscheidend ist, wie die Daten in zwei, drei Jahren aussehen, wenn man tatsächlich die OS-Daten sieht. So hatte ich Sie verstanden, Herr Professor Grünwald. Vor diesem Hintergrund erklärt sich möglicherweise die, sage ich einmal, Zurückhaltung. Dann wollen wir das nicht ungebührlich verlängern. Wir sehen uns gleich noch einmal. Dann würde ich den beiden pU die Möglichkeit geben, das zusammenzufassen, was diskutiert worden ist, wobei das nicht allzu viel war. Die rechtlichen Dinge liegen auf dem Tisch, und die Limitationen sind klar geworden. – Herr Mehlig, bitte, und dann Frau Wendel-Schrief.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank. – Das kann ich in der Tat ganz kurzhalten. Wir von Eisai bedanken uns für die interessierte und sachliche Diskussion. Wir bitten den G-BA trotzdem, Limitationen nicht nur rechtlicher Art, den aus unserer Sicht aber dennoch hinreichend validen indirekten Vergleich vollumfänglich bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. Ich bitte

in diesem Zusammenhang und in diesem Anwendungsgebiet auch darum, die Ergebnisse zum Endpunkt PFS zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Frau Wendel-Schrief.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Ich glaube, ich kann es auch relativ kurzhalten. – Ich würde trotzdem gerne noch einmal auf diesen zweckmäßigen Vergleichstherapiewechsel eingehen wollen, weil diese Problematik immer mal wieder auftaucht. Wir machen eine Studie, nachdem wir uns vom G-BA haben beraten lassen, welche zweckmäßige Vergleichstherapie wir nehmen sollen. Dann macht man die Studie, die natürlich eine ganze Zeitlang dauert, und dann ist diese Evidenz, die man generiert hat, auf einmal in der Nutzenbewertung nichts mehr wert. Sie können sich vorstellen, was das für einen Impact auch auf unsere Konzernzentralen hat, wenn wir vorher darauf dringen, dass die Studie bitte so angelegt wird, damit wir sie hinterher hier in der Nutzenbewertung verwenden können, und dann geht man zurück und sagt: Also, die Studie war jetzt nett, aber letztendlich hat sie nichts geholfen. Insofern würde ich darum bitten, wenn Sie Wechsel im zweckmäßigen Vergleichstherapiekorb vornehmen, dass man, zumindest, wenn eine Beratung stattgefunden hat, diese zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Übergangszeit drin lässt. Ansonsten kann ich mich den Worten von Herrn Mehlig anschließen. Vielleicht sollte man doch noch einmal darüber nachdenken, ob PFS nicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist. – Ich bedanke mich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir sehen uns in leicht geänderter, aber im Wesentlichen gleicher Zusammensetzung um 11 Uhr wieder. Dann geht's weiter mit dem Endometriumkarzinom. Herzlichen Dank an die, die uns jetzt verlassen, für den Rest bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-386 Lenvatinib**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Lenvatinib

[in Kombination mit Pembrolizumab oder Everolimus zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Avelumab: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>– Pembrolizumab: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>– Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>– Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>– Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>– Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE29 Kispilyx	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Kispilyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): • in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Avelumab L01XC31 Bavencio	Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)</u> Keytruda ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren</b>	
Cabozantinib L01XE26 Cabometyx	Cabometyx ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC): – bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pazopanib L01XE11 Votrient	<u>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i> – RCC)</u> Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten
Sunitinib L01XE04 Sutent	<u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u> Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Tivozanib L01XE34 Fotvida	Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<u>Nierenzellkarzinom</u> Torisel ist angezeigt zur <i>first-line</i> -Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ( <i>renal cell carcinoma</i> , RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen.
<b>Zytokine</b>	
Aldesleukin L03AC01 Proleukin S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr</li> <li>– Metastatischer Befall in mehr als einem Organ</li> <li>– Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.</li> </ul> Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.
Interferon alfa-2a <sup>1</sup> L03AB04 Roferon-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom</li> </ul>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

<sup>1</sup> Außer Vertrieb

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Vorgang: 2020-B-386 (Lenvatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 21. Dezember 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	11
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	48
Referenzen .....	50
Anhang .....	52

## **Abkürzungsverzeichnis**

aRCC	Advanced Renal Cell Carcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CC	Clear Cell
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
RCC	Renal Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1504 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen.

Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom August 2020 identifiziert und in die Synopse aufgenommen.

Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der damit insgesamt 17 identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [5].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 26.06.2020; Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind:

Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

#### **Teil B**

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

[...]

II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

---

#### **G-BA, 2018 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom; Erstlinienbehandlung)

Beschluss vom: 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Mai 2018)**

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
- oder
- Monotherapie mit Pazopanib
- oder
- Monotherapie mit Sunitinib
-

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Temsirolimus

oder

Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Beschluss vom: 21. Februar 2019

**I. In Anlage XII werden die Regelungen unter Abschnitt II zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie) vom 6. Dezember 2018 wie folgt geändert:**

1. Die Angabe „1.“ wird gestrichen.
2. Der Satz „2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet: a) Die zu Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 6. Juni 2019 befristet.“ wird aufgehoben.

---

**G-BA, 2018 [9].**

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 – Tivozanib vom 19. April 2018.

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.08.2017)**

Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Axitinib oder Sorafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2019 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)

**G-BA, 2019 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2019)**

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib**

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib**

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2020 [4].**

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) vom 14. Mai 2020

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2019)**

KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2020 [3].**

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 – Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019)**

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### **3.2 Cochrane Reviews**

Bis auf Unverzagt S et al., 2017 [15] (auf Grund gleicher Fragestellungen und der aktuelleren Recherche) siehe Peinemann F et al., 2019 [13], wurden keine weiteren relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Wang J et al., 2019 [17].**

Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a Bayesian network analysis

Siehe auch: Wallis C et al., 2018 [16]; Alam M et al., 2020 [1]; Schmidt E et al., 2018 [14].

#### **Fragestellung**

„[...] compare the efficacy and safety of all available treatments for mRCC“.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with mRCC receiving systemic therapies; had not previously received systemic therapy

##### Intervention/ Komparator (Included, but not restricted to):

- Sunitinib,
- cabozantinib,
- pazopanib,
- atezolizumab,
- temsirolimus,
- tivozanib,
- nintedanib,
- everolimus,
- axitinib,
- sorafenib,
- nivolumab plus ipilimumab,
- pembrolizumab plus axitinib,
- avelumab plus axitinib,
- atezolizumab plus bevacizumab,
- bevacizumab plus IFN- $\alpha$ .

##### Endpunkte:

- Primary: OS
- Secondary:
  - PFS
  - High-grade (grade  $\geq 3$ ) drug-related AEs (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov in April 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Assessment Tool from the Cochrane Handbook for randomized trials

**Ergebnisse**

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 25 unique RCTs (13,010 patients)
- 23 first-line systemic treatments
- Mean sample size 218 patients per group (range 32–557)
- 22 trials selected for clear-cell carcinoma subtypes, 3 trials also included small subsets of nonclear-cell histotypes, each comprising 4%–15% of the study population

Charakteristika der Population:

- Median age of 61 years
- Prevalently male (72.3%, 6033 of 8341)
- No evidence that median age and sex ratio differed across the trials

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Motzer 2009	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2013	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2014 (COMPARZ)	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2014 (RECORD-3)	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2018 (CheckMate 214)	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2018 (IMmotion 151)	+	+	+	+	+	+	+
Motzer 2019 (JAVELIN Renal 101)	+	+	+	+	+	+	+
Negrier 2011 (TORAVA)	+	+	+	+	+	+	+
Procopio 2013 (ROSORC)	+	+	+	+	+	+	+
Revaud 2016 (RECORD-2)	+	+	+	+	+	+	+
Rini 2010 (CALGB 90206)	+	+	+	+	+	+	+
Rini 2012	+	+	+	+	+	+	+
Rini 2014 (INTORACT)	+	+	+	+	+	+	+
Rini 2019 (KEYNOTE-426)	+	+	+	+	+	+	+
Tamila 2017	+	+	+	+	+	+	+
Atkins 2017 (IMmotion150)	+	+	+	+	+	+	+
Chouhan 2017 (CABOSUN)	+	+	+	+	+	+	+
Chihai 2017 (ROFETAR)	+	+	+	+	+	+	+
Eichelberg 2015 (SWITCH)	+	+	+	+	+	+	+
Eisen 2015	+	+	+	+	+	+	+
Escudier 2009	+	+	+	+	+	+	+
Escudier 2010 (AVOREN)	+	+	+	+	+	+	+
Hudis 2007 (ARCC)	+	+	+	+	+	+	+
Hudson 2013	+	+	+	+	+	+	+
Jonasch 2010	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Netzwerke:

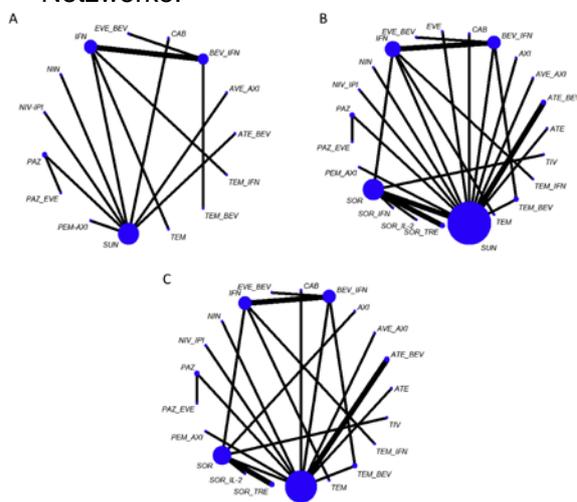


Fig. 2. Network of the comparisons for the Bayesian network meta-analysis. Network plot for (A) OS, (B) PFS and (C) high-grade AEs. The size of every treatment node corresponds to the number of randomly assigned patients. The width of the lines is proportional to the number of trials. SUN = sunitinib. CAB = cabozantinib. NIV\_IPI = nivolumab plus ipilimumab. PEM\_AXI = pembrolizumab plus axitinib. AVE\_AXI = avelumab plus axitinib. ATE\_BEV = atezolizumab plus bevacizumab. EVE\_BEV = everolimus plus bevacizumab. TEM\_BEV = temsirolimus plus bevacizumab. TEM\_IFN= temsirolimus plus interferon- $\alpha$ . PAZ\_EVE= pazopanib plus everolimus. BEV\_IFN = bevacizumab plus interferon- $\alpha$ . SOR\_TRE = sorafenib plus trebananib. SOR\_IL-2= sorafenib plus interleukin-2. SOR\_IFN = sorafenib plus interferon- $\alpha$ . PAZ=pazopanib. ATE = atezolizumab. TEM=temsirolimus. AXI = axitinib. TIV= tivozanib. NIN= nintedanib. EVE= everolimus. SOR = sorafenib. IFN = interferon- $\alpha$ .

- OS
  - 15 first-line systemic treatments presented in 16 studies (9343 patients) analyzed
  - Pembrolizumab plus axitinib (HR: 0.53; 95% CrI: 0.38–0.73), and nivolumab plus ipilimumab (HR: 0.63; 95% CrI: 0.50–0.79) associated with significantly higher improvement in OS than sunitinib
  - Based on the results of ranking, there was a 68% probability for pembrolizumab plus axitinib to be the best choice for OS (SUCRA=96.3%), while IFN- $\alpha$  was likely to be the worst
- Progression-free survival
  - 25 trials (11,771 patients) comparing 23 first-line systemic treatments available
  - Cabozantinib (HR: 0.66; 95% CrI: 0.46–0.94), nivolumab plus ipilimumab (HR: 0.82; 95% CrI: 0.68–0.99), pembrolizumab plus axitinib (HR: 0.69; 95% CrI: 0.57–0.84), avelumab plus axitinib (HR: 0.69; 95% CrI: 0.56–0.85), [...] statistically superior to sunitinib
  - Ranking on PFS indicated that cabozantinib had the highest probability (43%) to be the preferred options (SUCRA = 92.5%), followed by pembrolizumab plus axitinib, and avelumab plus axitinib
- High-grade adverse events
  - Based on 20 RCTs (10,345 patients) with 20 systemic treatments
  - Compared with sunitinib, [...] temsirolimus (OR: 0.24; 95% CrI: 0.09–0.69), nivolumab plus ipilimumab (OR: 0.50; 95% CrI: 0.28–0.84), [...] associated with significantly lower rate of high-grade AEs.
  - Pazopanib (OR: 2.10; 95% CrI: 1.00–4.67), pembrolizumab plus axitinib (OR: 2.60; 95% CrI: 1.25–5.64), [...] showed statistically higher incidences of high-grade AEs than nivolumab plus ipilimumab
  - Among all analyzed treatments, [...] temsirolimus had highest probability to be the best tolerated among all analyzed treatments (SUCRA = [...] 91.8%)

### Fazit der Autorinnen und Autoren

Our findings suggested that pembrolizumab plus axitinib provided the best OS benefit for metastatic RCC. Cabozantinib is the most preferred option for PFS, but it is less effective than pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab for OS. Nivolumab plus ipilimumab might also be a potent choice for metastatic RCC since it had the most favorable balance between efficacy and acceptability. Considering the limitation of this analysis, further head-to-head comparative RCTs are required to confirm our results.

### *Kommentare zum Review*

Review von Wallis C et al. [16] zugunsten der Publikation von Wang J et al. nicht dargestellt: Wang J et al. enthält neben den in Wallis C et al. dargestellten Studien noch weitere Vergleiche durch neueres Recherchedatum und Einschluss zusätzlicher Interventionen. Die Publikationen sind hinsichtlich Methodik und Qualität vergleichbar. Die unterschiedlichen Schlussfolgerungen sind zu beachten: Bei Wallis et al. zeigte Cabozantinib den größten Vorteil im PFS, Nivolumab + Ipilimumab den größten Vorteil im OS.

Review von Alam M et al. [1] ebenfalls nicht dargestellt, da alle ausgewerteten Studien auch in Wang J et al. enthalten sind. Fazit von Alam et al.: „[...] combination of pembrolizumab plus

axitinib may be the preferred option based on efficacy and side effect profile compared with avelumab plus axitinib [...]. However, all the [...] combination strategies were superior to sunitinib alone in improving PFS in patients with mRCC”.

Überwiegende Überschneidung der eingeschlossenen Studien mit Schmidt E et al. [14]. Fazit dieser Publikation: „The current study suggests that cabozantinib is a promising first-line treatment for aRCC compared to available standard-of-care options. [...] As the treatment landscape for aRCC evolves, future head-to-head clinical trials are also needed to ensure that robust clinical data are available for patients with different risk profiles across all treatment settings.“

Methodische Anmerkungen:

- Umgang mit mehrarmigen Studien nicht beschrieben.
- Für die wenigsten Vergleiche lagen Informationen sowohl aus direkter als auch indirekter Evidenz vor (s. Netzwerke).

---

### **Peinemann F et al., 2019 [13].**

Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review

Siehe auch: Unverzagt S et al., 2017 [15].

#### **Fragestellung**

Various approaches have been developed for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC). The objective was to assess the efficacy of immunotherapeutic approaches.

#### **Methodik**

##### Population:

- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed MRCC

##### Intervention:

- Immunotherapy alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies including interleukin, interferon- $\alpha$ , vaccination, adoptive T-cell therapy, immune checkpoint inhibitors, or other immunotherapies

##### Komparator:

- Targeted therapies in first-, second- or third-line therapies or immunotherapies and targeted therapies (interferon- $\alpha$  plus bevacizumab) in first-line therapy as recommended by current treatment guidelines

##### Endpunkte:

- Primary:
  - Overall survival including 1-year mortality,
  - Adverse events (grade 3 or higher), and
  - Health-related quality of life.
- Secondary:
  - Progression-free survival based on clinical or radiological indices, and
  - Complete or partial tumor remission.

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane Library; latest search March 31, 2018.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (*augenscheinlich, auch wenn nicht benannt*); GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 9 RCT:
  - two double-blind and seven open label
  - conducted between 2003 and 2016
- Of a total of 5828 participants, 3047 versus 2781 were randomized to immunotherapy versus control.

### Charakteristika der Population:

- Median age ranged from 58 to 62 years with no difference between treatment groups
- Male proportion ranged from 66% to 77% in the immunotherapy group and from 26% to 34% in the control group; no difference between treatment groups
- Six studies reported Karnofsky performance status and three studies reported the score of the Eastern Cooperative Oncology Group; scores differed between studies, but there was no difference between treatment groups within a study.
- Proportion of prior nephrectomy ranged from 67% to 100% in the immunotherapy group and from 66% to 100% in the control group; no difference between treatment group

### Qualität der Studien:

**TABLE 5** Risk of bias/quality of evidence

Comp	Study	Selection	Performance	Detection	Attrition	Reporting	Other	Quality of evidence
#1	Hudes et al. <sup>30</sup>	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/low
#1	Motzer et al. <sup>31</sup>	L/U	H/L	L/L	L/L/H/L	L	H	
#2	Hudes et al. <sup>30</sup>	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/n.e.a.
#3	Escudier et al. <sup>29</sup>	L/L	L/L	L/L	L/L/L/U	L	H	Low/moderate/n.e.a.
#3	Rini et al. <sup>35</sup>	L/U	H/L	H/L	L/L/U/U	L	H	
#4	Negrier et al. <sup>34</sup>	L/L	H/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Amato et al. <sup>28</sup>	U/U	L/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Rini et al. <sup>36</sup>	U/L	H/L	L/L	L/L/L/U	L	L	
#6	Motzer et al. <sup>32</sup>	L/L	H/L	H/L	L/LH/L	L	H	Moderate/moderate/moderate
#7	Motzer et al. <sup>33</sup>	L/L	H/L	L/L	L/LL/L	L	H	Moderate/moderate/low

Abbreviations: AE, adverse events; Comp, comparison; L, low; H, high; HRQL, health-related quality of life; MRCC, metastatic renal cell carcinoma; n.e.a., no evidence available; U, unclear.

**Bias—Selection:** random sequence generation/allocation concealment; Performance: blinding of participants and personnel: subjective/objective outcomes; Detection: blinding of outcome assessment: subjective/objective outcomes; Attrition: incomplete outcome data: overall survival and progression-free survival/adverse events/tumor remission/health-related quality of life; Other: differences in second-line treatment, cross over, and premature study termination.

**Quality of evidence:** 1-year mortality / adverse events / health-related quality of life.

Comparison

#1: Interferon- $\alpha$  alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  vs. temsirolimus; IFN- $\alpha$  vs. sunitinib.

#2: Interferon- $\alpha$  combined with targeted therapies versus standard targeted therapies in first-line therapy MRCC: IFN- $\alpha$  + temsirolimus vs. temsirolimus.

#3: Interferon- $\alpha$  alone versus interferon- $\alpha$  plus bevacizumab in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + placebo vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab; IFN- $\alpha$  vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab.

#4: Interferon- $\alpha$  plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + bevacizumab (group C) vs. sunitinib (group B).

#5: Vaccine treatment versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: MVA-5T4 vs. placebo; IMA901 + sunitinib vs. sunitinib.

#6: Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapy in previously treated patients with MRCC: nivolumab vs. everolimus.

#7: Targeted immunotherapy combined versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib.

## Studienergebnisse:

**TABLE 6** Primary outcomes

Comp	Studies	OS; HR [CI] favors	1-year OS; RR [CI] favors	AE ≥ 3; RR [CI] favors	HRQL [CI] favors
#1	Hudes et al. <sup>30</sup> ; Motzer et al. <sup>31</sup>	1.28 [1.11; 1.49] control	1.30 [1.13; 1.51] control	1.17 [1.03; 1.32] control	FACT-G: MD -5.58 [-7.25, -3.91] no CID
#2	Hudes et al. <sup>30</sup>	1.20 [0.97; 1.49] indiff	1.13 [0.95; 1.34] indiff	1.30 [1.17; 1.45] control	Data not available
#3	Escudier et al. <sup>29</sup> ; Rini et al. <sup>35</sup>	1.13 [1.00; 1.28] control	1.17 [1.00; 1.36] control	0.77 [0.71; 0.84] test	Data not available
#4	Negrier et al. <sup>34</sup>	n.r.	0.37 [0.13; 1.08] indiff	1.18 [0.85; 1.62] indiff	Data not available
#5	Amato et al. <sup>28</sup> ; Rini et al. <sup>36</sup>	1.14 [0.96; 1.37] indiff	1.10 [0.91; 1.32] indiff	1.16 [0.97; 1.39] indiff	Data not available
#6	Motzer et al. <sup>32</sup>	0.73 [0.60; 0.89] test	0.70 [0.56; 0.87] test	0.51 [0.40; 0.65] test	FKSI-DRS: RR 1.51 [1.28, 1.78] CID test
#7	Motzer et al. <sup>33</sup>	0.63 [0.50; 0.79] test	0.71 [0.56; 0.92] test	0.50 [0.39; 0.64] test	FKSI-19: 4.2 [1.7; 6.7] test, but CID n.r.

Abbreviations: AE, adverse events (grade 3 or higher); CI, 95% confidence interval; Comp, comparison; CID, clinical important difference; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General with clinically minimal important difference in improvement from baseline by ≥ 4 points; FKSI, FACT-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS, FACT-Kidney Symptom Index Disease Related Symptoms; HR, hazard ratio; HRQL, health-related quality of life; indiff, indifferent; MD, mean difference of points; MRCC, metastatic renal cell carcinoma; n.r., not reported; OS, overall survival; RR, Risk ratio.

Comparison

#1: Interferon- $\alpha$  alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  vs. temsirolimus; IFN- $\alpha$  vs. sunitinib.

#2: Interferon- $\alpha$  combined with targeted therapies versus standard targeted therapies in first-line therapy MRCC: IFN- $\alpha$  + temsirolimus vs. temsirolimus.

#3: Interferon- $\alpha$  alone versus interferon- $\alpha$  plus bevacizumab in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + placebo vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab; IFN- $\alpha$  vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab.

#4: Interferon- $\alpha$  plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + bevacizumab (group C) vs. sunitinib (group B).

#5: Vaccine treatment versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: MVA-5T4 vs. placebo; IMA901 + sunitinib vs. sunitinib.

#6: Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapy in previously treated patients with MRCC: nivolumab vs. everolimus.

#7: Targeted immunotherapy combined versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib.

## Fazit der Autorinnen und Autoren

Interferon- $\alpha$  monotherapy and in combination with bevacizumab is no longer recommended in frontline therapy of MRCC patients. The immune checkpoint inhibitor nivolumab improved overall survival, 1-year mortality, adverse events, and health-related quality of life in pretreated participants with metastatic renal cell carcinoma and is an evidence-based option after failure of VEGF targeted therapy. Combination of ipilimumab and nivolumab seems to be the preferred option for frontline therapy of MRCC patients once available and patients are eligible for immunotherapy.

Further combinations of VEGF-targeted therapy and targeted immune therapy are being compared in phase III trials against standard targeted therapies and appear promising to bring forth the potential of checkpoint inhibitors and possibly other therapeutics for the benefit of patients with metastatic renal cell carcinoma.

### Kommentare zum Review

In der Publikation von Unverzagt S et al. [15] werden die gleichen Fragestellungen untersucht. Aufgrund der methodischen Vergleichbarkeit und der jüngeren Recherche wird lediglich die Publikation von Peinemann F et al. dargestellt.

In den Meta-Analysen sind jeweils 2 Studien enthalten. Keine Angaben zur Heterogenität.

## 3.4 Leitlinien

---

### **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2020 [10,11].**

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Langversion 2.0

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Version 2.0

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie in der Version 2.0

Die folgenden inhaltlichen Änderungen wurden vorgenommen:

1. Für die Erstlinientherapie können verschiedene Therapieschemata unter Berücksichtigung der Eignung für Checkpoint-Inhibitoren verabreicht werden (siehe Empfehlungen 7.4. bis 7.13)  
[...]

Themenkomplex V: Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation

- Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?
- Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?
- Soll bei unter einer Therapie langfristig stabilen Patienten die Behandlung pausiert werden? Wenn ja, dann ab welchem Zeitpunkt?
- Für Nicht-Klarzeller auf Subgruppen fokussieren

[...]

Themenkomplex VIII: Schlüsselfragen zur palliativen Lokalthherapie

- Wann ist eine Strahlentherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom sinnvoll?

[...]

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; Gültigkeit auf 3 Jahre geschätzt.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Leitlinien: 2012 - November 2017 über Guidelines International Network (GIN), Pubmed und Webseiten: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), England; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Schottland; Europa (EAU – European Association of Urology); National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA; Cancer Care Ontario (CCO), Kanada; American Urological Association (AUA), USA.
- Systematische Literatursuche für das Kapitel Systemtherapie im März 2018 mit Updatesuche im Oktober 2018 in den Datenbanken Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, Cinhal und Web of Science.

### LoE

- SIGN

**Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN**

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
<b>B</b>	Empfehlung	sollte/sollte nicht
<b>O</b>	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

**Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke**

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

## Empfehlungen

*Hinweis:* Das Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinom (Abbildung 1) ist im Anhang abgebildet.

### 7.2. Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [281-283]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- Die klassische Chemotherapie ist derzeit in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da gerade das klarzellige Nierenzellkarzinom gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen bzw. zytostatischen Substanzen nahezu komplett resistent ist [281].
- Buti et al. publizierten eine systematische Übersichtsarbeit, welche alle retrospektiven sowie Phase-I- bis Phase-III-Studien aus den Jahren 2003-2012 einschloss, in denen mindestens 20 Nierenzellkarzinompatienten mittels Chemotherapie behandelt wurden [283].
- Die meisten Regime zeigten auch in dieser Analyse keine signifikante Wirksamkeit. Lediglich in Einzelfällen wie bei sarkomatoid entdifferenzierten Tumoren wurden begrenzte Erfolge, insbesondere mit Doxorubicin/Gemcitabin- oder Doxorubicin/Capecitabin-Kombinationen, erzielt.
- Damit stellt die Chemotherapie derzeit keine valide Behandlungsoption des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms dar [227, 281, 283].

227. Ljungberg, B., et al., EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*, 2010. 58(3): p. 398-406.

281. Amato, R.J., Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27(2): p. 177-86.

282. Motzer, R.J., et al., Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000. 18(9): p. 1928-35.

283. Buti, S., et al., Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*, 2013. 24(6): p. 535-54.

### 7.3. Zytokintherapie des metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms

7.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [285-288]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- [...] Die meisten retrospektiven Studien zeigten unter Anwendung von IL-2 oder IFN- $\alpha$  als Monotherapeutikum Ansprechraten von 10-15 %; durch kombinierten Einsatz beider Zytokine konnten auch Remissionsraten von bis zu 20 % erreicht werden [290-294].
- Die besten Ansprechraten generell sind bei Lungen- und Weichteilmetastasen zu erwarten sowie bei Patienten mit geringer Tumorlast und in gutem Allgemeinzustand [281, 294-296]. Mit lokal inhalativer IL-2-Therapie beim pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinom wurden in einzelnen Zentren ebenfalls Erfolge erzielt (Ansprechen 11-56 %; medianes Überleben 12-17 Monate) [297, 298]. [...]
- Im Jahr 2005, bereits am Anfang der Ära der zielgerichteten molekularen Therapeutika, erstellten Coppin et al. von der Cochrane Collaboration eine umfassende Meta-Analyse aller randomisierten Studien, in denen eine Immuntherapie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt worden war [289]. Letztlich wurden 53 Studien bzw. 6117 Patienten inkludiert. Über alle Arten der Immuntherapie hinweg wurden signifikante Remissionen bei 12,9 % der Patienten beobachtet, in 28 % der Fälle war dies eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben unter Immuntherapie betrug in dieser Meta-Analyse 13,3 Monate. Das Erreichen einer Remission erwies sich nicht als guter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Für die am besten untersuchte Substanz IFN- $\alpha$  zeigte sich im Median eine Überlebenszeitverlängerung von 4,8 Monaten. Hierin liegt die Wahl des IFN- $\alpha$  als Vergleichsarm in den frühen Studien zur zielgerichteten molekularen Therapie begründet.
- Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigten überdies, dass die systemische Therapie mittels IFN- $\alpha$  beim primär metastasierten Nierenzellkarzinom dann signifikant erfolgreicher ist, wenn der Primärtumor vor Behandlungsbeginn operativ entfernt wurde [300, 301]. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Kontrollgruppe erzielte in den beiden Studien jeweils 7 bzw. 8,1 Monate, wohingegen Patienten mit einer palliativen Nephrektomie mit 17 bzw. 11,1 Monaten ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben aufweisen konnten [300, 301].
- Mit der Entwicklung der zielgerichteten Therapien ist die Zytokintherapie zunehmend aus der Klinik verschwunden. Die verschiedenen neuen Substanzen weisen in den entsprechenden Zulassungsstudien jeweils eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber IFN auf (siehe auch Kapitel 5.5) [285, 287]. Kontemporäre Phase-III-Studien bestätigen mit einem Gesamtüberleben von ca. 29 Monaten (Immuntherapie: 13,3 Monate, siehe oben) die Relevanz dieser neuen Substanzen in der Erstlinienbehandlung [302].

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17215529](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529)
286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
288. Rini, B.I., et al., Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26(33): p. 5422-8.
289. Coppin, C., et al., Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001425. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
290. Whelan, P., The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series, 2003. 1(4): p. 237-246.
291. Yang, J.C., et al., Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3127-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
292. Minasian, L.M., et al., Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol, 1993. 11(7): p. 1368-75. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315435>
293. Law, T.M., et al., Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1995. 76(5): p. 824-32.
294. Motzer, R.J. and P. Russo, Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol, 2000. 163(2): p. 408-17. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
295. Atzpodien, J., et al., Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1188-94. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981107>
296. Heidenreich, A., A.J. Schrader, and Z. Varga, Basic science and research in renal cell carcinoma: from workbench to bedside. Curr Opin Urol, 2003. 13(6): p. 457-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560138>
297. Huland, E., et al., Therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma: local immunotherapy. Urologe A, 2004. 43 Suppl 3: p. S140-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179553>
298. Huland, E., et al., [Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma in Germany. An assessment of the current status]. Urologe A, 2002. 41(3): p. 282-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132280>
300. Flanigan, R.C., et al., Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med, 2001. 345(23): p. 1655-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759643>
301. Mickisch, G.H., et al., Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet, 2001. 358(9286): p. 966-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
302. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

#### 7.4. Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [303]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- Die in Deutschland am häufigsten angewandten Therapieschemata unter Einbeziehung von IL-2 (s.c.), IFN- $\alpha$  (s.c.) und 5-FU (i.v.) bzw. IFN- $\alpha$  (s.c.) und Vinblastin (i.v.) zeigen Ansprechraten von 20 % bis zu 30 % [295, 304-318]. Die überwiegende Anzahl der

erreichten Remissionen waren jedoch lediglich partielle Remissionen von limitierter Dauer [290, 294, 295]. Erfolgversprechend scheint eine Zytokintherapie am ehesten bei Patienten mit günstigem Risikoprofil. Während eine deutsche randomisierte Multi-center-Phase-III-Studie auch einen Nutzen der Dreifach-Chemoimmuntherapie für Patienten mit intermediärem Risikoprofil nahelegte, konnte eine französische randomisierte Multicenter-Phase-III-Studie (PERCY Quattro) keinen Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Zweifach-Therapie mit IFN und IL-2 gegenüber den subkutan verabreichten Einzelsubstanzen IFN, IL-2 und einer Hormontherapie (MPA) nachweisen [295, 319].

- Nur eine kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie (MRC RE04/EORTC GU 30012) verglich direkt die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie (IFN- $\alpha$ /IL-2/5-FU) mit der einer IFN- $\alpha$ -Monotherapie [303]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Studie inkludierte 1006 Patienten, die mediane Beobachtungszeit betrug 37,2 Monate. Die Rate der Remissionen war signifikant höher im Chemoimmuntherapiearm (23 % vs. 16 %,  $p=0,045$ ), allerdings erreichten in beiden Gruppen nur je 11 Patienten eine komplette Remission. Patienten, die mittels Chemoimmuntherapie behandelt wurden, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten, welches sich nicht signifikant von dem der Patienten unter IFN- $\alpha$  mono unterschied (18,8 Monate;  $p=0,55$ ). Es gab ebenso keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben (5,3 vs. 5,5 Monate). Die Kombinationstherapie führte jedoch zu signifikant höherer Toxizität und häufiger zu Behandlungsunterbrechungen (45 % vs. 21 %). Die Studie zeigte somit keinen Vorteil für die Durchführung einer Chemoimmuntherapie im Vergleich zur IFN- $\alpha$ - Immuntherapie allein. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Patientenselektion für eine Immuntherapie nicht optimal war: weniger als 10 % der Patienten gehörten entsprechend der MSKCC-Risiko-Kriterien zur Gruppe mit niedrigem Risiko, mehr als 2/3 hatten Metastasen in mehreren Organsystemen und mehr als 10 % waren nicht nephrektomiert worden. Darüber hinaus erhielten 62 % der Patienten lediglich einen einzigen Therapiezyklus.

290. Whelan, P., The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series, 2003. 1(4): p. 237-246.
294. Motzer, R.J. and P. Russo, Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol, 2000. 163(2): p. 408-17. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
295. Atzpodien, J., et al., Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1188-94. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981107>
303. Gore, M.E., et al., Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375(9715): p. 641-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
304. Atzpodien, J., et al., Biochemotherapy of advanced metastatic renal-cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-interferon, 5-fluorouracil, vinblastine, and 13-cis-retinoic acid. World J Urol, 1995. 13(3): p. 174-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7550391>
305. Lopez Hanninen, E., H. Kirchner, and J. Atzpodien, Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. J Urol, 1996. 155(1): p. 19-25. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490829>
306. Hofmockel, G., et al., Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. J Urol, 1996. 156(1): p. 18-21.
307. Joffe, J.K., et al., A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. Br J Urol, 1996. 77(5): p. 638-49. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689103>
308. Ellerhorst, J.A., et al., Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer, 1997. 80(11): p. 2128-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392335>
309. Tourani, J.M., et al., Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized

- phase II study. Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. J Clin Oncol, 1998. 16(7): p. 2505-13. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667271>
310. Ravaud, A., et al., Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. Groupe Francais d'Immunotherapie. J Clin Oncol, 1998. 16(8): p. 2728-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704724>
311. Elias, L., et al., Pilot trial of infusional 5-fluorouracil, interleukin-2, and subcutaneous interferon-alpha for advanced renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol, 1999. 22(2): p. 156-61. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199450>
312. Samland, D., et al., Results of immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha2 and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic renal cell cancer. Eur Urol, 1999. 35(3): p. 204-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072621>
313. Dutcher, J.P., et al., Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. Clin Cancer Res, 2000. 6(9): p. 3442-50. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999727>
314. van Herpen, C.M., et al., Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study. Dutch Immunotherapy Working Party. Br J Cancer, 2000. 82(4): p. 772-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732744>
315. Atzpodien, J., et al., IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. Br J Cancer, 2001. 85(8): p. 1130-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710825>
316. Olencki, T., et al., Phase I and II trials of subcutaneously administered rIL-2, interferon alfa-2a, and fluorouracil in patients with metastatic renal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2001. 127(5): p. 319-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355147>
317. Gez, E., et al., Interleukin-2, interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a prospective phase II study: the experience of Rambam and Lin Medical Centers 1996-2000. Cancer, 2002. 95(8): p. 1644-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365011>
318. Ryan, C.W., N.J. Vogelzang, and W.M. Stadler, A phase II trial of intravenous gemcitabine and 5-fluorouracil with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer, 2002. 94(10): p. 2602-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173327>
319. Negrier, S., et al., Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110(11): p. 2468-77.

## 7.5. Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

### 7.5.1. Erstlinientherapie

7.4.	Konsensbasiertes Statement <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
<b>EK</b>	Die Studien zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit Checkpoint-, Tyrosinkinase oder mTOR- Inhibitoren bzw. VEGF-Antikörpern haben unterschiedliche Patientenkollektive (günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko) eingeschlossen, weshalb die Studienergebnisse nicht vergleichbar sind. In den Empfehlungen wird daher Bezug auf die in den jeweiligen Studien untersuchten Risikogruppen genommen.	
	Konsens	
7.5.	Konsensbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
<b>EK</b>	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC* Risiko (günstig, intermediär oder schlecht) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320]	
	Starker Konsens	

320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [321]	
	Konsens	

321. Motzer, R.J., et al., Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1103-1115.

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320, 322]	
	Starker Konsens	

320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.

322. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1277-1290.

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + INF, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [285, 287, 323, 324]	
	Starker Konsens	

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [285, 323-325]	
	Starker Konsens	

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.
325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: p. 115-125.

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann Patienten mit intermediärem Risikoprofil Bevacizumab+IFN als individuelle Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [287]	
	Konsens	

287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2103-11.

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [285, 325]	
	Konsens	

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 115-24.

325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: p. 115-125.

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temeosolimimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden. (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [286, 323]	
	Konsens	

286. Hudes, G., et al., Temeosolimimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(22): p. 2271-81.

323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(8): p. 722-31.

#### 7.6.1. Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms zu den Empfehlungen

Die Therapieauswahl in der Erstlinientherapie erfolgt anhand der Risikoklassifizierung nach IMDC in niedrig, intermediär und ungünstig (siehe Tabelle 9 und Tabelle 11), sowie individuellen patientenbezogenen Faktoren (z.B. Komorbiditäten).

**Tabelle 9: Checkpoint-Inhibitoren**

Checkpoint-Inhibitoren	Anwendungsgebiete	Nutzenbewertung
Avelumab (PD-L1-Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen ist nicht belegt <sup>9</sup>
Ipilimumab (CTLA4 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigem Risiko, in Kombination mit Nivolumab	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>10</sup>
Nivolumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ ungünstigem Risiko, in Kombination mit Ipilimumab (s.o.)  Zweitlinie nach VEGF-Versagen oder Versagen von Temezirolimus	Nach VEGF-Inhibition: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen <sup>10</sup>  Nach Temezirolimus: Zusatznutzen ist nicht belegt <sup>11</sup>
Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>11</sup>

<sup>8</sup> Beschluß G-BA vom 19.04.18

<sup>9</sup> Beschluß G-BA vom 19.04.18

<sup>10</sup> Beschluß G-BA vom 20.10.16

<sup>11</sup> Beschluß G-BA vom 20.10.16

**Tabelle 11: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie [111]**

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil ( $\geq 3$ Risikofaktoren)	7,8 Monate

Bevacizumab [287], Pazopanib [323, 336] und Sunitinib [285, 337] konnten in kontrollierten, randomisierten Studien eine Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer s.c. Interferontherapie bzw. Placebo nachweisen für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko (entsprechend der Selektionskriterien der klinischen Studien). Neben den Zulassungsstudien liegen für diese Substanzen Berichte aus dem klinischen Versorgungsalltag vor, die den Einsatz der Substanzen unterstützen [338-341]. Mit Tivozanib steht ein weiterer TKI zur Verfügung, der in einer randomisierten kontrollierten Studie seine Überlegenheit bei der Wirksamkeit gegenüber Sorafenib bezogen auf das PFS hat zeigen können [324]. Tivozanib gilt damit als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko. Keine dieser Studien konnten einen Gesamtüberlebensvorteil zeigen.

Auch wenn die klassischen Zytokin-basierten Therapien heute nicht mehr zum Einsatz kommen, stellt die hochdosierte intravenöse IL-2-Gabe für Patienten mit oligometastatischem Befall und sehr gutem Allgemeinzustand eine alternative Therapieoption in der Erstlinie dar. Diese Therapie ist ausschließlich spezialisierten Zentren vorbehalten [291].

Temsirolimus konnte in der Zulassungsstudie bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil einen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Interferon erzielen und galt damit lange als etablierter Standard [286].

Im Zuge der Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil gegenüber Sunitinib getestet [325]. Die Studie konnte eine Überlegenheit von Cabozantinib hinsichtlich der Wirksamkeit (PFS, ORR) aufzeigen, was mit der vorherigen TKI Generation bisher nicht gelungen war. Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte in dieser relativ kleinen Studie nicht erzielt werden. Dennoch stellt Cabozantinib nun die bevorzugte Substanz dar, wenn ein TKI eingesetzt werden soll.

Die Kombination aus Ipilimumab + Nivolumab konnte in einer kontrollierten, randomisierten Phase III Studie (CheckMate-214) die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber Sunitinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nachweisen [322]. In dieser Kohorte konnte die Immunkombination das Gesamtüberleben und die Ansprechrate signifikant verbessern und gilt damit als Referenztherapie für diese Patientenkohorte. Interessanterweise konnte eine hohe Komplettremissionsrate von 9,4% beobachtet werden, die die von Sunitinib deutlich übersteigt (1%) und damit auch das Potenzial der Checkpointinhibitortherapie aufzeigt.

Seit Herbst 2019 sind die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426) bzw. Avelumab plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte aus den Ergebnissen von Phase III-Studien in denen die jeweilige Kombination gegen Sunitinib randomisiert wurde. Für die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib zeigte sich für die beiden primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Sunitinib. Dies galt für viele Subgruppen. Auch bzgl. der sekundären Endpunkte wie dem Ansprechen der Tumore war die Kombination signifikant besser. Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit 75,8% unter Pembrolizumab und Axitinib etwas häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib [320].

Für die Kombination Avelumab plus Axitinib ergaben sich signifikante Vorteile für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtansprechen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in vielen Subgruppen. Für die Subgruppe mit schlechtem Risiko ergab sich zudem ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Dies war aber noch nicht für die Gesamtpopulation der Fall. Schwere Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad III) waren unter Avel-umab+Axitinib mit 71,2% nicht häufiger als unter Sunitinib mit 71,5% [321].

Aufgrund des für die Gesamtpopulation noch nicht signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben für Avelumab+Axitinib wurde die Empfehlungsstärke für diese Kombination gegenüber Pembrolizumab+Axitinib bzw. Nivolumab+Ipilimumab abgeschwächt, obwohl die Studien nicht 1:1 vergleichbar sind. Z. B. war der Vergleichsarm in allen drei Studien Sunitinib, aber der Anteil an Patienten mit günstigem Risikoprofil in der KEYNOTE 426-Studie war mit 31% höher als in der JAVLIN Renal 101-Studie mit 21%.

Mit der aktuellen Entwicklung der Checkpointinhibitor kombinationen stehen verschiedene Regime in der Erstlinientherapie zur Auswahl. Der differenzierte Einsatz soll nach Eignung des Patienten erfolgen. Hierzu soll ein Therapieziel formuliert werden:

- Langzeitremission
- Symptomkontrolle

Als ein Surrogatparameter für das Langzeitüberleben wird die Komplettremissionsrate benutzt. Beim Vergleich der KEYNOTE 426-Studie [320] (Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib), JAVELIN Renal 101 (321) (Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib) und CheckMate 214 [322] (Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib) zeigten sich für die Kombinationstherapien CR-Raten von 5,8, 3,4 und 9%, mit Sunitinib betragen die CR-Raten 1,9, 2,0 und 1 %. Die Nachbeobachtungszeit der Studien betrug 12,8, 9,9 bzw. 25,2 Monate, was ein Verzerrungsrisiko darstellt. Zur abschließenden vergleichenden Bewertung der CR-Rate ist damit noch eine längere Nachbeobachtung notwendig. Für CheckMate 214 wurde bereits ein 32-Monats- Update für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko publiziert [342] Hier zeigte sich in der Prüfarzt-basierten Analyse eine CR-Rate von 11%, was aktuell den Referenzwert darstellt. Die Rolle der PD-L1 Testung als möglicher Prädiktor für das Therapieergebnis wurde in den Studien unterschiedlich untersucht. KEYNOTE 426 analysierte nach dem combined positivity Score (CPS)  $\geq 1$ , JA-VELIN Renal 101 und CheckMate 214 nach der Tumoroberflächenexpression (TPS)  $\geq 1\%$ , womit die Vergleichbarkeit der Tests nicht gegeben ist. Die PD-L1 Positivität betrug 59,3% für Axitinib + Pembrolizumab, 61,1 % für Avelumab plus Axitinib und 22,6% für Ipilimumab + Nivolumab. In der Subgruppe der CPS $\geq 1$  positiven Patienten von KEYNOTE 426 betrug die HR für OS 0.54 (0.35–0.84) und für CPS  $< 1$  HR 0.59 (0.34–1.03). In der Studie JAVELIN Renal 101 (zweiter Datenschnitt) betrug die HR für OS 0,86 (0,62-1,19) für TPS  $\geq 1$  % und 0,73 (0,45-1,17) für TPS  $< 1$  %. In der CheckMate 214 (25 Monate Nachbeobachtung) betrug die HR 0.73 (0.56–0.96) für TPS  $< 1\%$  und 0.45 (0.29–0.71) für TPS  $\geq 1\%$ . Bei längerer Nachbeobachtung (32 Monate) zeigte sich in der univariaten Analyse allerdings kein Unterschied mehr (HR 0.98 (0.70–1.38)). Insbesondere die 25 Monats-Analyse der CheckMate 214 Studie weist auf einen starken Therapieeffekt bei PD-L1 positiven Tumoren hin. Die Bewertung des PD-L1 Status scheint damit für die Therapieselektion bedeutsam zu sein, kann allerdings aufgrund der widersprüchlichen Daten noch nicht abschließend beurteilt werden.

Zur Symptomkontrolle spielt die Bewertung des objektivierbaren Tumoransprechens eine Rolle. In der KEYNOTE 426-Studie betrug die ORR mit Pembrolizumab+ Axitinib 59,3 % gegenüber 35,7 % mit Sunitinib, eine primäre Progression zeigte sich mit Pembrolizumab+Axitinib bei 10,9 % der Patienten, mit Sunitinib bei 17,0 % [320]. In der Studie JAVELIN Renal 101 (2. Datenschnitt) betrug die ORR mit Avelumab+Axitinib 52,5 % gegenüber 27,3 % mit Sunitinib, eine primäre Krankheitsprogression zeigte sich mit Avelumab+Axitinib in 12,4 % der Patienten, mit Sunitinib in 19,4 % [343]. In der CheckMate 214-Studie hingegen (nur intermediäres/hohes Risiko) betrug die ORR mit Nivolumab+Ipilimumab 42% gegenüber 27 % mit Sunitinib und der Anteil der Progression 20 % mit Nivolumab+Ipilimumab und 17 % mit Sunitinib [322]. In diesem Zusammenhang sollte auch das Nebenwirkungsprofil der Substanzen berücksichtigt werden. Die behandlungs-assoziierten Grad 3-4 Toxizitäten waren 62,9% für Axitinib + Pembrolizumab, 56,7 % für Avelumab+Axitinib und 46% unter Ipilimumab + Nivolumab; in den jeweiligen Sunitinib-Kontrollarmen betragen die Anteile 58,1, 55,4 und 63 %. Gegenüber der Behandlung mit Sunitinib konnte Ipilimumab + Nivolumab eine günstigere Lebensqualität aufweisen. Daten zu Axitinib + Pembrolizumab liegen aktuell nur als Bericht der Zulassungsbehörden vor und suggerieren keinen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber Sunitinib. Für Avelumab+Axitinib liegen aktuell ebenfalls keine Daten zur Lebensqualität vor.

Unabhängig vom eingesetzten Regime in der Erstlinie soll der Therapeut im Umgang mit Toxizitäten der Kombinationen erfahren sein und den Patienten über die jeweiligen Vor- bzw.

Nachteile der beiden Therapiemöglichkeiten aufklären. Die Erstlinientherapie soll mit Hinblick auf das jeweilige Therapieziel sowie patientenindividuelle Faktoren ausgewählt werden.

**Tabelle 12: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie**

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Erstlinie	Niedrig	Pembrolizumab + Axitinib *Avelumab+Axitinib	Bevazizumab + IFN Pazopanib Sunitinib Tivozanib
	Intermediär	Pembrolizumab +	<u>Cabozantinib (B)**</u>

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
		Axitinib Ipilimumab + Nivolumab *Avelumab+Axitinib	<u>Sunitinib (B)**</u> <u>Pazopanib (B)**</u> <u>Tivozanib (B)**</u> <u>Bevazizumab+IFN (O)**</u>
	Ungünstig	Pembrolizumab + Axitinib Ipilimumab + Nivolumab *Avelumab+Axitinib	<u>Cabozantinib (B)**</u> <u>Sunitinib (B)**</u> <u>Temsirolimus(O)**</u> <u>Pazopanib (O)**</u>

\* Zu dieser Kombination liegen noch keine hinreichenden Überlebensdaten vor

\*\* Empfehlungsgrade: (B)=Sollte, (O)=Kann

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
291. Yang, J.C., et al., Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3127-32.
320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.
321. Motzer, R.J., et al., Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1103-1115.
322. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1277-1290.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.

325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: p. 115-125.
336. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.
337. Motzer, R.J., et al., Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3584-90.
338. Gore, M.E., et al., Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015. 113(1): p. 12-9.
339. Wagstaff, J., et al., Treatment patterns and clinical outcomes in patients with renal cell carcinoma in the UK: insights from the RECCORD registry. *Ann Oncol*, 2016. 27(1): p. 159-65.
340. Ruiz-Morales, J.M., et al., First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*, 2016. 65: p. 102-8.
341. Pal, S.K., et al., Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15(4): p. e573-e582.
342. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(10): p. 1370-1385.

---

## **Ljungberg B et al., 2020 [12].**

*European Association of Urology*

Renal Cell Carcinoma

### **Zielsetzung/Fragestellung**

„[...] to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC.”

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse beschrieben, aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität dargelegt:  
“The results of ongoing and new SRs will be included in the 2020 update of the RCC Guidelines:
  - Ablative therapy vs. partial nephrectomy (PN) for T1-T2 renal cell carcinoma;
  - What is the best treatment option for ≥ T2 tumours?;
  - Systematic review and meta-analysis of systemic therapy of renal tumours (Cochrane Review);
  - Adjuvant targeted therapy for renal cell carcinoma at high risk for recurrence.”

Recherche/Suchzeitraum:

- June 18th 2018 and April 5th, 2019 in Medline, EMBASE, and the Cochrane Library.

LoE

- Classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and modified GRADE methodology

GoR

- The strength of each recommendation is represented by the words ‘strong’ or ‘weak’. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Sonstige methodische Hinweise

- All chapters of the 2020 RCC Guidelines have been updated, based on the 2019 version of the Guidelines.
- Update of Chapter 7. Treatment (Disease management):
  - [...] Section 7.4.6.2 (Non-clear-cell carcinoma) was updated by means of a SR [7]. The remainder of the chapter was updated using a structured literature assessment. Systemic therapy for metastatic disease: this section was updated by a SR.

7. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426. (Contains 3 studies comparing everolimus vs sunitinib)

**Empfehlungen**

7.4.Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

7.4.1.Chemotherapy

Chemotherapy has proven to be generally ineffective in the treatment of RCC but can be offered in rare patients, with the exception of collecting duct and medullary carcinoma [393].

393. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>

*7.4.1.1. Recommendation for systemic therapy in advanced/metastatic RCC*

<b>Recommendation</b>	<b>Strength rating</b>
Do not offer chemotherapy to patients with metastatic renal cell carcinoma.	Strong

7.4.2.Immunotherapy

7.4.2.1.IFN-α monotherapy and combined with bevacizumab

All studies comparing targeted drugs to IFN-α monotherapy therapy showed superiority for sunitinib, bevacizumab plus IFN-α, and temsirolimus [394-397]. Interferon-α has been superseded by targeted therapy in clear-cell-mRCC (cc-mRCC).

394. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
395. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
396. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
397. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

### 7.4.2.3. Immune checkpoint blockade

#### 7.4.2.3.1. Immuno-oncology monotherapy

[...]

There are no RCTs supporting the use of single-agent immune checkpoint blockade in treatment-naïve patients. [...] Single-arm phase II data for pembrolizumab from the Keynote-427 trial show high response rates of 38% (up to 50% in PD-L1+ patients), but a PFS of 8.7 months (95% CI: 6.7-12.2) [403]. Based on these results and in the absence of randomised phase III data, single-agent checkpoint inhibitor therapy is not recommended as an alternative in a first-line therapy setting.

403. McDermott, D.F., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol*, 2018. 36. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4500](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500)

#### 7.4.2.4. Immunotherapy/combination therapy

The phase III trial CheckMate 214 (NCT 02231749) showed a superiority of nivolumab and ipilimumab over sunitinib. The primary endpoint population focused on the IMDC intermediate- and poor-risk population where the combination demonstrated an OS benefit (HR 0.63 95% CI: 0.44-0.89) which led to regulatory approval [404] and a paradigm shift in the treatment of mRCC [1]. Results from CheckMate 214 further established that the combination of ipilimumab and nivolumab was associated with higher response rates (RR) (39% in the ITT population), complete response rates (8% in the ITT population [central radiology review]) and duration of response compared to sunitinib. Progression-free survival did not achieve the predefined endpoint. The exploratory analysis of OS data in the PD-L1-positive population was 0.45 (95% CI: 0.29-0.41). Frequency of grade 3-4 adverse events and QoL data favoured the immune combination.

Nivolumab plus ipilimumab was associated with 15% grade 3-5 toxicity including 1.5% treatment-related deaths. It should therefore be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team (LE: 4). PD-L1 biomarker is currently not used to select patients for therapy.

The frequency of steroid use has generated controversy and further analysis, as well as real world data, are required.

A recent update with 32-month data shows ongoing benefits for the immune combination with investigator-assessed CR rates of 11% and an OS HR in the IMDC intermediate- and poor-risk group of 0.66 (95% CI 0.54-0.80) [406]. The IMDC good-risk group continues to perform well with sunitinib although this appears less marked than in earlier analyses (HR for OS 1.22 [95% CI: 0.73-2.04]). For these reasons the Guidelines Panel continues to recommend ipilimumab and nivolumab in the intermediate- and poor-risk population.

The Keynote-426 trial (NCT02853331) has recently reported results for the combination of axitinib plus pembrolizumab vs. sunitinib in 861 treatment-naïve cc-mRCC patients [407]. Overall survival and PFS assessed by central independent review in the ITT population were the co-primary endpoints. Response rates and assessment in the PD-L1-positive patient population were secondary endpoints. With a median follow-up of 12.8 months, at first interim analysis both primary endpoints were reached, The median PFS in the pembrolizumab plus axitinib arm was 15.1 months vs. 11.1 in the sunitinib arm (HR 0.69; 95% CI: 0.57-0.84,  $p < 0.001$ ). Median OS has not been reached in either arm, but the risk of death was 47% lower in the axitinib plus pembrolizumab arm when compared to the sunitinib arm (OS HR: 0.53; 95% CI: 0.38–0.74,  $p < 0.0001$ ). Response rates were also higher in the experimental arm (59.3% vs. 35.7%). Efficacy occurred irrespective of IMDC group and PD-L1 status. Treatment-related AEs ( $\geq$  grade 3) occurred in 63% of patients receiving axitinib and pembrolizumab vs. 58% of patients receiving sunitinib. Treatment-related deaths occurred in approximately 1% in both arms.

The JAVELIN trial investigated 886 patients in a phase III RCT of avelumab plus axitinib vs. sunitinib [408]. It met one of its co-primary endpoints (PFS in the PD-L1-positive population at first interim analysis [median follow up 11.5 months]). Progression-free survival and OS in the ITT population was HR 0.69 (95% CI: 0.56-0.84) and 0.78 (95% CI: 0.55-1.08), respectively. The same applies to the atezolizumab/bevacizumab combination which also achieved a PFS advantage over sunitinib in the PD-L1-positive population at interim analysis and ITT (HR: 0.74 [95% CI: 0.57-0.96]), but has not yet shown a significant OS advantage (HR: 0.81 [95% CI: 0.63-1.03]) [409]. Results are awaited and the combination cannot currently be recommended.

404. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>

1. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*, 2019. 75: 799. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803729>

406. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427204>

407. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>

408. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531>

[...]

**7.4.2.5. Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in metastatic RCC**

<b>Summary of evidence</b>	<b>LE</b>
Interferon- $\alpha$ monotherapy is inferior to VEGF-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC.	1b
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with clear-cell-mRCC (cc-mRCC) of IMDC intermediate and poor risk demonstrated overall survival (OS) and objective response rate (ORR) benefits compared to sunitinib.	1b
The combination of pembrolizumab and axitinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC across all IMDC risk groups demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib.	1b
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
Axitinib can be continued if immune-related adverse events results in cessation of axitinib and pembrolizumab. Re-challenge with immunotherapy requires expert support.	4
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support.	4
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	1b
Nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib should be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	4
The combination of nivolumab and ipilimumab in the ITT population of treatment-naïve unselected patients with cc-mRCC leads to superior survival compared to sunitinib.	2b
Due to the exploratory nature of PD-L1 tumour expression, the small sample size, the lack of OS data and the premature results in this subpopulation, definitive conclusions cannot be drawn relative to the usefulness of PD-L1 expression.	2b
Nivolumab plus ipilimumab was associated with 15% grade 3-5 toxicity and 1.5% treatment-related deaths.	1b

<b>Recommendations</b>	<b>Strength rating</b>
Offer pembrolizumab plus axitinib to treatment-naïve patients with any IMDC-risk clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Offer ipilimumab plus nivolumab to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC.	Strong
Administer nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	Weak
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible.	Weak
Offer axitinib as subsequent treatment to patients who experience treatment-limiting immune-related adverse events after treatment with the combination of axitinib and pembrolizumab.	Weak
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	Weak
Do not re-challenge patients who stopped immune checkpoint inhibitors because of toxicity without expert guidance and support from a multidisciplinary team.	Strong
Offer nivolumab after one or two lines of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in mRCC.	Strong
Offer sunitinib or pazopanib to treatment-naïve patients with IMDC favourable-, intermediate-, and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong
Offer cabozantinib to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong <sup>a</sup>

<sup>a</sup> While this is based on a randomised phase II trial, cabozantinib (weak) looks at least as good as sunitinib

in this population. This justified the same recommendation under exceptional circumstances.

#### 7.4.3. Targeted therapies

In sporadic ccRCC, hypoxia-inducible factor (HIF) accumulation due to VHL-inactivation results in over-expression of VEGF and platelet-derived growth factor (PDGF), which promote neo-angiogenesis [411-413]. This process substantially contributes to the development and progression of RCC. Several targeting drugs for the treatment of mRCC are approved in both the USA and Europe.

Most published trials have selected for clear-cell carcinoma subtypes, thus no robust evidence-based recommendations can be given for non-ccRCC subtypes.

[...]

411. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
412. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
413. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>

#### 7.4.3.1. Tyrosine kinase inhibitors

##### 7.4.3.1.2. Sunitinib

Sunitinib is an oral TKI inhibitor and has anti-tumour and anti-angiogenic activity. First-line monotherapy with sunitinib demonstrated significantly longer PFS compared with IFN- $\alpha$ . Overall survival was greater in patients treated with sunitinib (26.4 months) vs. INF- $\alpha$  (21.8 months) despite crossover [417].

In the EFFECT trial, sunitinib 50 mg/day (4 weeks on/2 weeks off) was compared with continuous uninterrupted sunitinib 37.5 mg/day in patients with cc-mRCC [418]. No significant differences in OS were seen (23.1 vs. 23.5 months,  $p = 0.615$ ). Toxicity was comparable in both arms. Because of the non-significant, but numerically longer time to progression with the standard 50 mg dosage, the authors recommended using this regimen. Alternate scheduling of sunitinib (2 weeks on/one week off) is being used to manage toxicity, but robust data to support its use is lacking [419,420].

417. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
418. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274>
419. Bracarda, S., et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685011>
420. Jonasch, E., et al. A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2017. 28: 804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049139>

##### 7.4.3.1.3. Pazopanib

Pazopanib is an oral angiogenesis inhibitor. In a trial of pazopanib vs. placebo in treatment-naïve mRCC patients and cytokine-treated patients, a significant improvement in PFS and tumour response was observed [421].

A non-inferiority trial comparing pazopanib with sunitinib (COMPARZ) established pazopanib as an alternative to sunitinib. It showed that pazopanib was not associated with significantly worse PFS or OS compared to sunitinib. The two drugs had different toxicity profiles, and QoL was better with pazopanib [422]. In another patient-preference study (PISCES), patients preferred pazopanib to sunitinib (70% vs. 22%,  $p < 0.05$ ) due to symptomatic toxicity [423]. Both studies were limited in that intermittent therapy (sunitinib) was compared with continuous therapy (pazopanib).

421. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>

##### 7.4.3.1.5. Cabozantinib

Cabozantinib is an oral inhibitor of tyrosine kinase, including MET, VEGF and AXL. Cabozantinib was investigated in a phase I study in patients resistant to VEGFR and mTOR inhibitors demonstrating objective responses and disease control [180]. Based on these results an RCT investigated cabozantinib vs. everolimus in patients with ccRCC failing one or more VEGF-targeted therapies (METEOR) [181,428]. Cabozantinib delayed PFS compared to everolimus in

VEGF-targeted therapy refractory disease (HR: 0.58 95% CI: 0.45-0.75) [181] (LE: 1b). The median OS was 21.4 months (95% CI: 18.7 to not estimable) with cabozantinib and 16.5 months (95% CI: 14.7-18.8) with everolimus in VEGF-resistant RCC. The HR for death was 0.66 (95% CI: 0.53-0.83,  $p = 0.0003$ ) [428]. Grade 3 or 4 adverse events were reported in 74% with cabozantinib and 65% with everolimus. Adverse events were managed with dose reductions; doses were reduced in 60% of the patients who received cabozantinib.

The Alliance A031203 CABOSUN randomised phase II trial comparing cabozantinib and sunitinib in first-line in 157 intermediate- and poor-risk patients favoured cabozantinib for RR and PFS, but not OS [429,430]. Cabozantinib significantly increased median PFS (8.2 vs. 5.6 months, adjusted HR: 0.66; 95% CI: 0.46 to 0.95; one-sided  $p = 0.012$ ). Objective response rate was 46% (95% CI: 34-57) for cabozantinib vs. 18% (95% CI: 10-28) for sunitinib. All-causality grade 3 or 4 adverse events were similar for cabozantinib and sunitinib. No difference in OS was seen. Due to limitations of the statistical analyses within this trial the evidence is inferior over existing choices.

180. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827131>
181. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
428. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>
429. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818>
430. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566>

#### 7.4.3.1.7.Tivozanib

Tivozanib is a potent and selective TKI of VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3 and was compared in two phase III trials with sorafenib in patients with mRCC [432,433]. Tivozanib was approved by the EMA in front-line mRCC. While it is associated with a PFS advantage in both studies, no OS advantage was seen. In view of the choice of sorafenib as the control arm in the front-line trial, the Panel feels there is too much uncertainty, and too many attractive alternatives, to support its use in this setting.

432. Motzer, R.J., et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545>
433. Molina, A.M., et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29547835>

#### 7.4.5.mTOR inhibitors

##### 7.4.5.1.Temsirolimus

Temsirolimus is a specific inhibitor of mTOR [437]. Its use has been superseded as front-line treatment option.

437. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280600117X>

#### 7.4.6.Therapeutic strategies

##### 7.4.6.1.Therapy for treatment-naïve patients with clear-cell metastatic RCC

The combination of pembrolizumab and axitinib as well as nivolumab and ipilimumab is the standard of care in all IMDC and IMDC intermediate- and poor-risk patients (Figure 7.1). Therefore, the role of VEGFR-TKIs alone in front-line mRCC has been superseded. Sunitinib, pazopanib, and cabozantinib (IMDC intermediate- and poor-risk disease), remain alternative treatment options for patients who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition in this setting (Figure 7.1).

#### 7.4.6.1.1. Sequencing systemic therapy in clear-cell metastatic RCC

The sequencing of targeted therapies is established in mRCC and maximises outcomes [181,182,431]. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab are the new standard of care for front-line therapy. The impact of front-line immune checkpoint inhibition on subsequent therapies is unclear. Randomised data on patients with disease refractory to either nivolumab plus ipilimumab or pembrolizumab plus axitinib in a first-line setting are lacking, and available cohorts are limited [439]. Prospective data on cabozantinib and axitinib are available for patients progressing on immune therapy, but these studies do not focus solely on the front-line setting, involve subset analysis, and are too small for definitive conclusions [181,440].

[...]

181. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
182. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
431. Motzer, R.J., et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 1473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
439. Auvray, M., et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2019. 108: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616146>
440. Ornstein, M.C., et al. Prospective phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol*, 2018. 36. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517)

#### 7.4.6.2. Non-clear-cell metastatic RCC

No phase III trials of patients with non-cc-mRCC have been reported. Expanded access programmes and subset analysis from RCC studies suggest the outcome of these patients with targeted therapy is poorer than for ccRCC. Targeted treatment in non-cc-mRCC has focused on temsirolimus, everolimus, sorafenib, sunitinib and pembrolizumab [396,443-445].

The most common non-clear-cell subtypes are papillary type I and non-type I papillary RCCs. There are small single-arm trials for sunitinib and everolimus [445-448]. A trial of both types of pRCC treated with everolimus (RAPTOR) [448], showed a median PFS of 3.7 months per central review in the ITT population with a median OS of 21.0 months.

However, a randomised phase II trial of everolimus vs. sunitinib (ESPN) with crossover design in non-cc-mRCC including 73 patients (27 with pRCC) was stopped after a futility analysis for PFS and OS [449]. The final results showed a non-significant trend favouring sunitinib (6.1 vs. 4.1 months). Based on a systematic review including subgroup analysis of the ESPN, RECORD-3 and another phase II trial (ASPEN), sunitinib and everolimus remain options in this population, with a preference for sunitinib [7,139,450]. Patients with non-cc-mRCC should be referred to a clinical trial, where appropriate. Efficacy for pembrolizumab (n = 165; response rates of 24%, PFS 4.1 months [95% CI: 2.8-5.6 months] 72% one-year OS) was noted but these results are based on a single-arm phase II study [403]. Pembrolizumab can be conceded in this setting due to the high unmet need.

Subset analysis has shown impressive results for PD-L1 inhibitors combined with CTLA4 or VEGF-targeted therapy in renal tumours with sarcomatoid features. Bevacizumab/atezolizumab, ipilimumab/nivolumab, axitinib/pembrolizumab and avelumab/axitinib can all be recommended instead of VEGF-targeted therapy alone. These options have impressive OS advantages over sunitinib and superseded VEGF-targeted therapy. Collecting-duct cancers and renal medullary cancers are highly resistant to systemic therapy. Only case reports have been published for a spectrum of treatment options so far and no clear recommendations can be provided until data from international registries (RARECARE) or clinical trials become available.

396. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
443. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
444. Sánchez P, C.E., Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011. 22 S9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605>
445. Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24: 1026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114>
446. Tannir, N.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 62: 1013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265>
447. Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) *J. Clin Oncol*, 2009. Vol 27, No 15S: 5146. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.5146](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146)
448. Escudier, B., et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer*, 2016. 69: 226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680407>
449. Tannir, N.M., et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626617>
7. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939075>
139. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330>
450. Armstrong, A.J., et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 378. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.4507](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4507)

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b]	Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b] Ipilimumab/ Nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]

Figure 7.1: Updated European Association of Urology Guidelines recommendations for the treatment of first-line and following lines in clear-cell metastatic renal cancer

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

\*pazopanib for intermediate-risk disease only.

[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.

[2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

#### 7.4.7. **Summary of evidence and recommendations for targeted therapy in metastatic RCC**

Summary of evidence	LE
Single agent VEGF-targeted therapy has been superseded by immune checkpoint based combination therapy.	1b
Pazopanib is non-inferior to sunitinib in front-line mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naïve clear-cell RCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	2b
Tivozanib has been EMA approved, but the evidence is still considered inferior over existing choices in the front-line setting.	3
Single-agent VEGF-targeted therapies are preferentially recommended after front-line PD-L1-based combinations. Re-challenge with treatments already used should be avoided.	3
Single-agent cabozantinib or nivolumab are superior to everolimus after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo. This is no longer widely recommended before third-line therapy.	1b
Both mTOR inhibitors and VEGF-targeted therapies have limited activity in non-cc-mRCC. There is a non-significant trend for improved oncological outcomes for sunitinib over everolimus.	2a



Lenvatinib in combination with everolimus improved PFS over everolimus alone in VEGF-refractory disease. Its role after immune checkpoint inhibitors is uncertain. There is a lack of robust data on this combination making its recommendation challenging.	2a
--	----

Recommendations	Strength rating
Offer nivolumab or cabozantinib for immune checkpoint inhibitor-naive vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-refractory clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer VEGF-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab.	Weak
Offer cabozantinib after VEGF-targeted therapy in cc-mRCC.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong

---

## Benahmed N et al., 2015 [2].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up

### Zielsetzung/Fragestellung

Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer

#### 2.3.3 Treatment of metastatic disease

Systemic therapy in first, second and third lines:

- Role of Interleukines
- Role of targeted therapy
- Sequencing

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Konsensusprozesse umgesetzt aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update alle 5 Jahre geplant.

#### Recherche/Suchzeitraum (Treatment of localized, metastatic or advanced renal cancer and palliative treatment):

- 01.2009-04.2014 in Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews

## LoE

- AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, tool developed by KCE for cohort studies and case control studies.

## GoR

- GRADE

**Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome**

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	Low			

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

**Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system**

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series.

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

**Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects ( <i>the intervention is not to be put into practice</i> ).
<b>Weak</b>	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention probably is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects ( <i>the intervention probably is not to be put into practice</i> ).

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

## Sonstige methodische Hinweise

GRADE-Profil zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Abbildung 2) im Anhang dargestellt.

## Empfehlungen

### First-line treatment in metastatic renal cell carcinoma

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma.</li> </ul>	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> <li>Monotherapy with IFN-<math>\alpha</math> or high-dose bolus IL-2 is not routinely recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients.</li> </ul>	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma.</li> </ul>	Strong	Low
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab + IFN-<math>\alpha</math> is recommended as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma in favourable-risk and intermediate-risk clear-cell renal cell carcinoma.  <i>Note : the conditions for a reimbursement by the health insurance are:</i>            1) at least one grade 3 or 4 adverse event due to sunitinib;            2) the treatment with sunitinib was stopped for at least 4 weeks;            3) patient has no history of arterial thromboembolic disease or uncontrolled hypertension with standard treatment.  <i>In addition, the reimbursement rule requires that treatment must be stopped in case of tumour progression assessed by CT-Scan or MRI after 8 weeks of treatment.</i></li> </ul>	Strong	Moderate
<ul style="list-style-type: none"> <li>Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients.</li> </ul>	Strong	Moderate

#### Conclusions

- Chemotherapy and immunotherapy are inferior to targeted therapy in mRCC.
- Sunitinib (TKI) improves PFS and OS in comparison with IFN in CC mRCC patients.
- Sorafenib (TKI) does not improve PFS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk CC mRCC patients.
- Temsirolimus (mTOR) improves PFS, OS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk mRCC patients whatever the tumour type.
- The association of bevacizumab (monoclonal antibody) with IFN improves PFS and ORR in CC mRCC in comparison with IFN alone. However, there is no proven improvement in OS.
- Pazopanib does not improve PFS or OS in CC mRCC patients in comparison with Sunitinib. However, pazopanib improves ORR in CC mRCC patients.
- Axitinib does not improve PFS but improves ORR in comparison with Sorafenib in CC mRCC.
- Addition of cytokines (IFN or IL-2) to Sorafenib does not improve PFS or OS in comparison with Sorafenib alone in mRCC whatever the tumour type.

- Bevacizumab (monoclonal antibody) combined with Erlotinib (epidermal growth factor inhibitor) does not improve PFS in comparison to Bevacizumab alone in low to intermediate risk CC mRCC.
- Bevacizumab (monoclonal antibody) combined with Temsirolimus (mTOR) does not improve PFS in comparison with Sunitinib as monotherapy in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- AMG 386 (Angiopoietin/Tie2 inhibitor) does not improve PFS or ORR when combined with sorafenib in comparison with sorafenib alone in CC mRCC.
- PFS, OS, ORR or QoL are not statistically significantly different when combination of targeted therapies (Temsirolimus + Bevacizumab) is compared with combination of monoclonal antibody (Bevacizumab) and IFN in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- PFS and response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, HRQoL did not improve.
- Tivozanib improves PFS in comparison with sorafenib in a selected patient group with CC mRCC (ECOG PS=0 and favourable MSKCC prognosis).

#### Other considerations

Factor	Comment
Balance between benefits and harms	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival, but with numerous side effects.
Quality of evidence	<p>There is high-level evidence that shows the superiority of targeted therapies compared to immunotherapy. In addition, chemotherapy is inferior to immunotherapy.</p> <p>There is moderate evidence based on one study showing that sunitinib is superior to IFN in terms of progression free survival and overall survival.</p> <p>One study comparing pazopanib with sunitinib was downgraded for imprecision because confidence interval did not exclude a clinical important inferiority.</p> <p>There is moderate level of evidence that temsirolimus is superior to IFN based on one study of high quality.</p> <p>There is a high level of evidence that combination of bevacizumab + IFN is superior to IFN alone. However, a publication of Thompson et al. (2009) showed that sunitinib is superior to the combination of bevacizumab + IFN in terms of PFS.<sup>111</sup> Therefore, we downgraded to moderate level of evidence.</p>
Costs (resource allocation)	In the comparison with sunitinib versus bevacizumab plus IFN, sunitinib presents lower cost than bevacizumab plus IFN. <sup>111</sup>

#### Evidenzbasis

##### Sorafenib

- Motzer RH, TE, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(13):1280-9.
- Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology.* 2008;26(22):3763-9.

131. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1803-12.
132. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- $\alpha$  in a phase III trial: final results and geographical analysis. *British journal of cancer.* 2010;102(4):658-64.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon  $\alpha$  in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(22):3584-90.
134. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- $\alpha$ . *British journal of cancer.* 2012;106(10):1587-90.
135. Cella D, Davis MP, Negrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, et al. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014.
147. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
148. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *British journal of cancer.* 2011;104(8):1256-61.
149. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of the ROSORC trial. *Annals of oncology.* 2013;24(12):2967-71.
150. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low dose interferon  $\alpha$  in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:57–65.

#### Temsirolimus

120. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
136. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon  $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* 2007;356(22):2271-81.
137. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$ . *Br. J. Cancer.* 2010;102(10):1456-60.
138. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon  $\alpha$  for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics.* 2010;28(7):577-84.
139. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J, Al MJ. Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *Journal of medical economics.* 2011;14(2):245-52.
140. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1750-6.

#### Bevacizumab

115. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-11.
141. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2008;19:1470–6.
142. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2144–50.
143. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU International* 2010;107(2):214-9.
144. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferon- $\alpha$  plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:2584–6.

145. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, S.S. O, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5422-8.
146. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-43.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)  
am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	((renal AND cell) OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR (collecting NEXT duct)):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(hypernephroma* OR rcc):ti,ab,kw
5	(#2 AND #3) OR #4
6	#1 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jul 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Renal Cell/therapy[mh]
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR

#	Suchfrage
	(reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	((#8) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Renal Cell[mh]
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al.** Combination therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2020;43(7):477-483.
2. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 24.07.2020]. (KCE Reports; Band 253). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_253\\_Renal\\_cancer\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Avelumab\\_D-504.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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) vom 14. Mai 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab-RCC\\_D-502.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 26.06.2020; Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin) zur Therapie des Nierenzellkarzinom [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-600/AM-RL-VI-Off-label-2020-06-26.pdf>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom; Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-371/2019-02-21\\_Geltende-Fassung\\_Cabozantinib-nAWG\\_D-367.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-371/2019-02-21_Geltende-Fassung_Cabozantinib-nAWG_D-367.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-440/2019-08-15\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab\\_D-440\\_nAWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-440/2019-08-15_Geltende-Fassung_Ipilimumab_D-440_nAWG.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab,

- Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-439/2019-08-15\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-439.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-439/2019-08-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-439.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. April 2018 / 22.Mai 2018 - Tivozanib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-324/2018-05-22\\_Geltende-Fassung\\_Tivozanib\\_D-323.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-324/2018-05-22_Geltende-Fassung_Tivozanib_D-323.pdf).
  10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)**. Leitlinienreport: zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Leitlinienreport\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf).
  11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)**. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. 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).
  12. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al**. Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2020. [Zugriff: 24.07.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
  13. **Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou AV, Moldenhauer I**. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *J Evid Based Med* 2019;12(4):253-262.
  14. **Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al**. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 2018;13(2):205-216.
  15. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al**. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(5):Cd011673. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>.
  16. **Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al**. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74(3):309-321.
  17. **Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al**. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a Bayesian network analysis. *EBioMedicine* 2019;47:78-88.

# Anhang

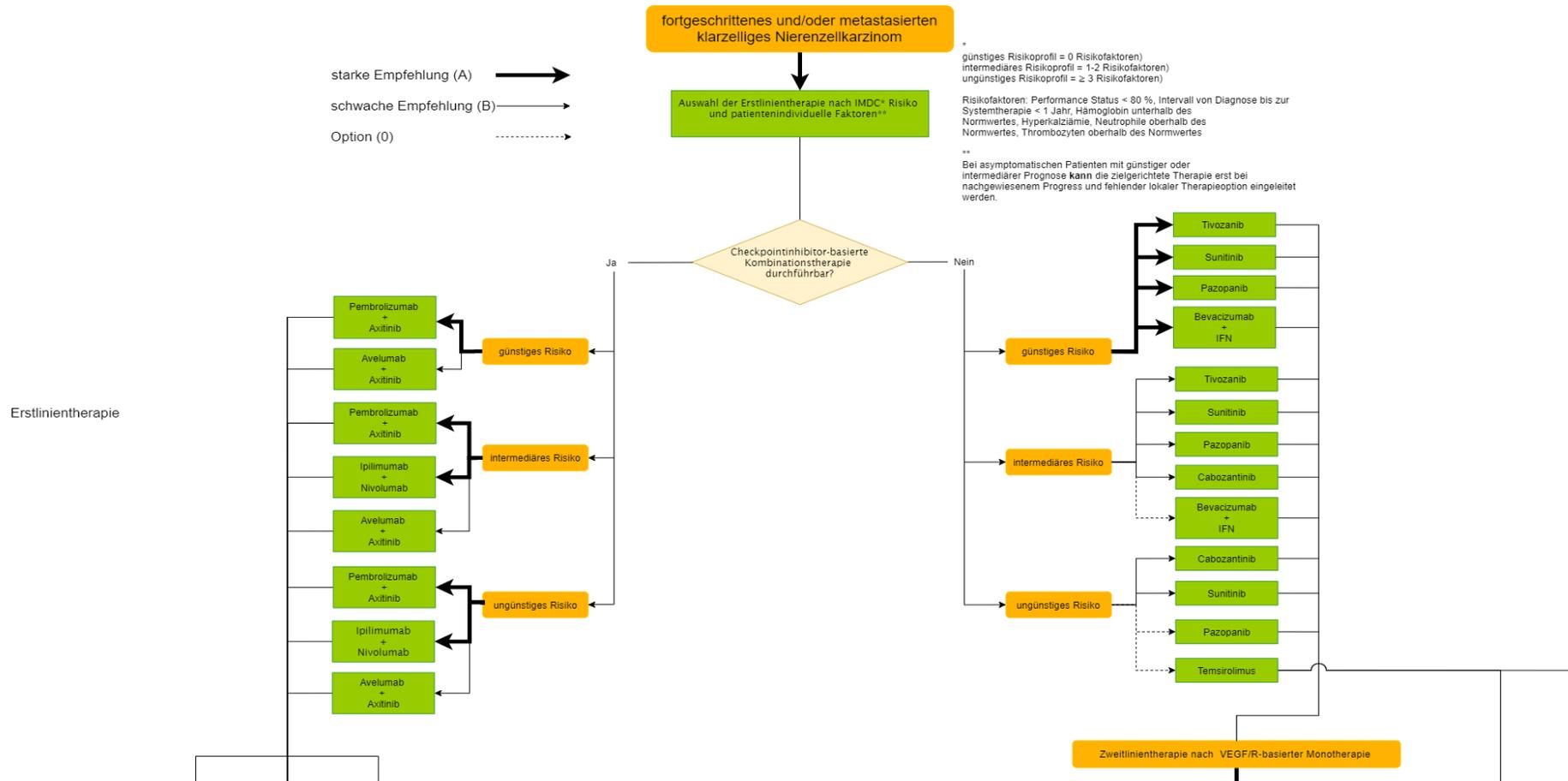


Abbildung 1: 7.7. Flowchart zur Systemtherapie des klarzelliges Nierenzellkarzinom [11]

Abbildung 2: GRADE-Profile zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms [2].

5.1.3.2. Systemic treatment

Table 56 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy vs cytokine in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib vs IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.88 (0.61-1.27); p=0.50 Escudier 2009a <sup>71</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>ORR (%)</b> 5.2 vs 9.7; ns Escudier 2009a <sup>71</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>Sunitinib vs IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.54 (0.45-.64); p<0.001 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> HR (95% CI)=0.82 (0.67-1.00); p=0.049 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>ORR (%)</b> 31 vs 6; p<0.05 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>Temsirolimus vs IFN</b>								
<b>Median progression free survival in months (95% CI)</b> Temsirolimus 5.5 (3.9-7.0) vs IFN 3.1 (2.2-3.8) p <0.05 Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> HR (95% CI)= 0.73 (0.58-0.92); p=0.008 Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>ORR (%)</b> IFN 4.8 (1.9-7.8) vs Temsirolimus 8.6 (4.8-12.4) Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>Bevacizumab + IFN vs Placebo + IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.66 (0.57-0.77); p<0.00001, I <sup>2</sup> =37% AVOREN <sup>74</sup> , Rini 2004 <sup>75</sup>	2 RCT	0	0	0	0	0		High
<b>OS</b> HR (95% CI) = 0.86 (0.76-0.97); p=0.01, I <sup>2</sup> =0% AVOREN <sup>74</sup> , Rini 2004 <sup>75</sup>	2 RCT	0	0	0	0	0		High

Table 57 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy vs other targeted therapy in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Pazopanib vs Sunitinib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI): 1.05 (0.90-1.22) Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>OS</b> HR (95%) 0.91 (0.76-1.08) Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR</b> Pazopanib 31% vs sunitinib 25%, p=0.03 Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2: Only one study	Moderate

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Axitinib vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI) 0.77 (0.56-1.05), one-sided p=0.038 Hutson 2013 <sup>59</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4: CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR</b> RR (95% CI) 2.21 (1.31-3.75), one-sided p=0.0006 Hutson 2013 <sup>59</sup>	1 RCT	-1	-1	0	0	0	2: Only one study	Moderate

**Table 58 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy combined with cytokine vs targeted therapy alone in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib + IFN vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.85 (0.51-1.42); p=0.53 Jonasch 2010 <sup>76</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>OS</b> univariate: HR (95% CI)=1.94 (0.84-4.52); p=0.0764 multivariate: HR (95% CI)= 2.172 (0.92-5.12); p= 0.1219 Jonasch 2010 <sup>76</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>Sorafenib + IL-2 vs Sorafenib</b>								
<b>1-year PFS</b> Sorafenib + IL-2: 30% (20.2-44.6) vs Sorafenib: 22.5% (21.5-45.1) ROSORC <sup>77,78</sup>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment 2. Only one study	Very low
<b>2-year PFS</b>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment	Very low
Sorafenib + IL-2: 31.1% (14.1-35.9) vs Sorafenib: 11.3 (5.3-23.7) ROSORC <sup>77,78</sup>							2. Only one study	
<b>5-year OS</b> Sorafenib + IL-2: 26.3% (CI 15.9-43.5) vs Sorafenib: 23.1% (CI 13.2-40.5) ROSORC <sup>77,78</sup>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment 2. Only one study	Very low

**Table 59 – GRADE profiles – First-line treatment: combined targeted therapy vs targeted therapy alone in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Bevacizumab + Erlotinib vs Bevacizumab</b>								
<b>PFS</b> 9.9 vs 8.5 months; p=0.58 Bukowski 2007a <sup>79</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> 20 months vs not reached; p= 0.16 Bukowski 2007a <sup>79</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. median OS not reached in control group	Low
<b>Bevacizumab + temsirolimus vs sunitinib</b>								
<b>PFS</b> At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) Sunitinib: 35.7% (CI 21.2-50.2) TORAVA <sup>80</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. only one study	Moderate

**Table 60 – GRADE profiles – First-line treatment: combination of targeted therapy and angiotensin/Tie2 inhibitor vs target therapy alone in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib + AMG 386 vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR: 0.88 (95% CI, 0.60-1.30; p=0.52) Rini 2012 <sup>53</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR % (95% CI)</b> Mean difference Comparison with placebo: arm high dose (-6.9 to 30.8), arm low dose (-7.5 to 30.0) Rini 2012 <sup>53</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Moderate

**Table 61 – GRADE profiles – First-line treatment: combination of targeted therapies vs combination of targeted therapy and cytokine in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Bevacizumab + temsirolimus vs Bevacizumab + IFN</b>								
<b>PFS</b> At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) vs IFN: 61.0% (CI 46.0-75.9) TORAVA <sup>80</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. only one study	Moderate
<b>Temsirolimus + Bevacizumab vs IFN + Bevacizumab</b>								
<b>PFS</b> HR (95%CI): 1.1 (0.9 – 1.3), p=0.8 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>OS</b> HR (95%CI): 1.0 (0.9 – 1.3), p=0.6 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>ORR</b> RR <sub>adjusted</sub> (95% CI): 1.0 (0.8-1.3), p=1.0 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-386**

**Kontaktdaten**

S3-Leitliniengruppe Nierenzellkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC)

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Für die medikamentöse Tumorthherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese und der Immunmodulation zugelassen. Die Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien richten sich vor allem nach der Risikoeinteilung des IMDC-Scores. Weitere relevante Entscheidungsfaktoren sind Allgemeinzustand und Komorbiditäten.

Behandlungsstandards sind:

- günstige Prognose: Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes mit Präferenz für die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors (ICI) (Pembrolizumab mit Empfehlungsgrad A, Avelumab mit Empfehlungsgrad B) [3] mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Axitinib) unter Abwägung in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte gegenüber einer Anti-Angiogenesetherapie mit Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib bzw. Bevacizumab plus Interferon-alpha.
- intermediäre und ungünstige Prognose: Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Kombination eines ICI (Pembrolizumab mit Empfehlungsgrad A, Avelumab mit Empfehlungsgrad B) [3] mit einem TKI (Axitinib) oder der Kombination von zwei ICI (Nivolumab

+ Ipilimumab). Nur bei Kontraindikationen gegen eine Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor sollte ein TKI als Monotherapie eingesetzt werden.

Die Versorgungspraxis in Deutschland ist durch die Neuzulassungen und aktualisierte Leitlinien einem Wandel unterworfen, ohne dass bereits valide Daten aus der Versorgungspraxis zum sequenziellen Einsatz dieser Kombinations- und Monotherapien verfügbar wären.

#### Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen. Eine Differenzierung nach Risikokonstellation liegt nicht vor.

#### Stand des Wissens

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca. 26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren wurden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Seit 2006 sinken die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten leicht.

Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich 2019 noch einmal grundlegend geändert. Es stehen nun neben Monotherapien mit Angiogenesehemmstoffen bzw. TKI unterschiedliche Kombinationstherapien jeweils mit einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor zur Verfügung [2, 3].

Vor einer Therapieentscheidung soll zunächst der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) bestimmt werden [4]. Bei Vorliegen von 1 oder 2 IMDC-Risikofaktoren (Tabelle 1) liegt ein intermediäres, ab 3 Risikofaktoren ein hohes Risiko vor; Patienten ohne Risikofaktoren haben eine günstige Prognose. Pembrolizumab plus Axitinib und Avelumab plus Axitinib sind für alle IMDC-Risikogruppen zugelassen, Nivolumab plus Ipilimumab nur für intermediäres und ungünstiges Risiko nach IMDC. Dabei muss beachtet werden, dass in fast allen Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist.

#### **Tabelle 1: IMDC-Risikofaktoren:**

- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Zeit seit Erstdiagnose bis zum Beginn einer Systemtherapie < 1 Jahr
- Erniedrigter Hämoglobinwert
- Erhöhtes korrigiertes Serumcalcium
- Neutrophilie

- Thrombophilie

Im Folgenden werden die im August 2020 publizierten Empfehlungen der S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom zusammengefasst:

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [5]*

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320]	
	Starker Konsens	

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [6]*

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [321]	

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [5, 7]*

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320, 322]	

*Erstlinientherapie – günstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [8 - 11]*

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + INF, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [285, 287, 323, 324]	

*Erstlinientherapie – intermediäres Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [10 - 13]*

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++/1-</b>	Literatur: [285, 323-325] 1++ bzgl. Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib, 1- bzgl. Cabozantinib	

*Erstlinientherapie – intermediäres Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [8, 9]*

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann Patienten mit intermediärem Risikoprofil Bevacizumab+IFN als individuelle Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [287]	

*Erstlinientherapie – ungünstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [12, 13]*

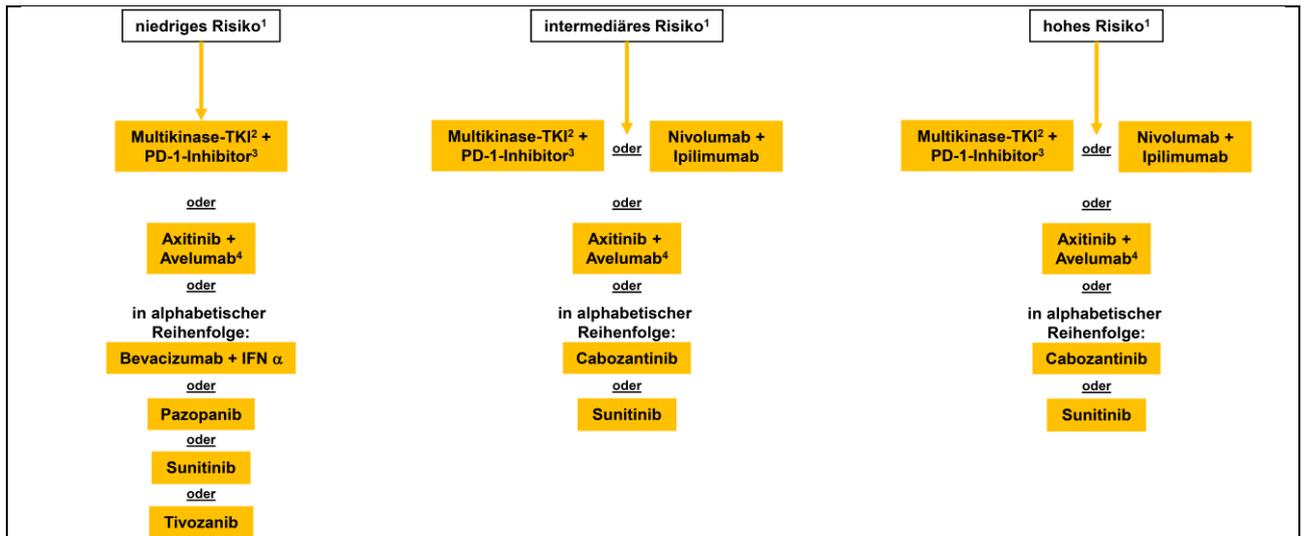
7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+/1-</b>	Literatur: [285, 325] 1+ bzgl. Sunitinib, 1- bzgl. Cabozantinib	

*Erstlinientherapie – ungünstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [10, 14]*

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temeosolimimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden. (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [286, 323]	

Ein Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt [2]:

*Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms*



**Legende:** — kurative Intention; — palliative Intention;

- 1 Risiko-Scores, siehe Tabelle 1
- 2 OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur für Patienten mit hohem Risiko gezeigt
- 3 Multikinase-Inhibitor: Axitinib (in Kombination mit Pembrolizumab)
- 4 PD-1-Inhibitor: Pembrolizumab (in Kombination mit Axitinib)

Die 3 im Jahr 2019 neu zugelassenen Kombinationstherapien wurden durch den G-BA bewertet. Während Nivolumab plus Ipilimumab nur bei intermediärer und ungünstiger Risikogruppe zugelassen ist, können Pembrolizumab plus Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib bei allen IMDC Risikogruppen eingesetzt werden. Die G-BA Bewertung im Vergleich zur jeweiligen ZVT (für Details s. Beschlüsse) ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Zusatznutzen Kombinationstherapien in der Erstlinie laut G-BA Beschluss**

Kombination	IMDC-Risikogruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	intermediär	beträchtlich	Hinweis
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
<b>Pembrolizumab + Axitinib</b>	günstig + intermediär	beträchtlich	Anhaltspunkt
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
<b>Avelumab + Axitinib</b>	günstig + intermediär	nicht belegt	
	ungünstig	beträchtlich	Anhaltspunkt

Außerdem erfolgt neben Cabozantinib [8, 9] und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Tivozanib (jeweils Grad B) und Bevacizumab + IFN  $\alpha$  Grad 0) bei intermediärem Risiko bzw. neben Cabozantinib und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Temozolomid (jeweils Grad 0) bei hohem Risiko [3].

Bei günstiger Prognose zeigen die aktuellen Datenschnitte (in nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen) für die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib bzw. Avelumab plus Axitinib gegenüber einer alleinigen Angiogenese-Inhibition mit Sunitinib keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Vorteile für die Kombinationen bestehen im Hinblick auf Ansprechrate (ORR) und progressionsfreies Überleben (PFS).

Demgegenüber steht eine Zunahme in Adverse Events über alle Grade sowie Grad 3-4, insbesondere immun-vermittelte Adverse Events. Bisher sind nur begrenzt Daten zur Lebensqualität verfügbar (keine Vollpublikation) ohne das wesentliche Vorteile für die Kombinationstherapien gegenüber Sunitinib erkennbar wären. Insgesamt stellt die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab plus Axitinib nach den aktuellen Leitlinien und aufgrund der Vorteile bei ORR und PFS die Standardtherapie dar. Zumindest in Bezug auf „Patienten-relevante Endpunkte“ stellt aber auch eine Anti-Angiogenesetherapie mit Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib bzw. Bevacizumab plus Interferon-alpha eine Alternative bei günstiger IMDC-Risikokonstellation dar.

In der aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom (die im September 2020 publiziert wurde [3]) wurde die Kombination Axitinib + Pembrolizumab für alle Risikogruppen, die Kombination aus Nivolumab + Ipilimumab bei intermediärem und ungünstiger IMDC-Risikokonstellation empfohlen (jeweils Grad A). Die Kombination Axitinib + Avelumab wird ebenfalls für alle Risikogruppen empfohlen. Aufgrund des fehlenden OS-Vorteils ist der Empfehlungsgrad B. Bei der Therapieentscheidung sind neben den IMDC-Kriterien auch patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen.

#### Die Versorgungspraxis

Die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms war bis 2019 durch die Monotherapie mit TKI als orale Therapie geprägt. Insofern konnte die Therapie nicht nur in Zentren, sondern auch durch weniger spezialisierte Behandler durchgeführt werden. Durch die jetzt eingeführten Kombinationstherapien wird die Behandlung komplexer und es ist von einer zunehmenden Zentralisierung der Behandlung auszugehen. Unabhängig davon sollten die TKI als Monotherapie beim intermediären und ungünstigen Risiko nach IMDC nur noch bei Kontraindikationen gegen eine PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibition eingesetzt werden.

#### **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind oben ausgeführt.

#### Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2019. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html)
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, September 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 14:141-148, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 378:1277-1290, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)

6. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127
7. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al.: Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103-1115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047)
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:3103-3111, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al: Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 138:217-2143, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al.: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-731. DOI: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989)
11. Motzer RJ, Nosov D, Eisen D et al.: Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial *J Clin Oncol* 31:3791-3799, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940)
12. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al.: Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591-597, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398)
13. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al.: Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 94:115-125, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012)
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838)