



Zusammenfassende Dokumentation

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

Nivolumab

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	39
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	58
5.3	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	64

5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	71
5.5	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	78
5.6	Stellungnahme der Merck Serono GmbH	85
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	89
5.8	Stellungnahme der DGHO, DGU.....	96
D.	Anlagen.....	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	113
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	123

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 Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 13. April 2021 hat Opdivo 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 30. April 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 Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Kombination mit Cabozantinib) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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 Nivolumab 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab 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 Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- 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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Sunitinib, Temozolomid und Tivozanib zur Verfügung.
- zu 2. Für die 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. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
 - 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:

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

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. 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 empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.

Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.

Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score² 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 Patienten 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 Patienten 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 Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.

Für 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.

² International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

Für Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 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.

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 a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

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 Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in

Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkomparator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:

- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil,
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil,
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Bewertung:

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

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.

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

Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.

Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Opdivo ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

und

b) Erwachsene Patienten 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 vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (Studie CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Daher liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

bestimmt.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Dabei betrachtet er folgende Populationen: Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem

Risikoprofil. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im identischen Anwendungsgebiet zugrunde. Gegenüber den vorliegend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen bilden diese Zahlen eine breitere Spanne ab. Diese breitere Spanne wird, vor dem Hintergrund der in beiden Fällen mit Unsicherheiten behafteten Ermittlung der Stadienverteilung und zusätzlich aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der älteren Datenquelle in der vorliegenden Herleitung, als geeigneter erachtet.

Zudem wird somit eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen mit dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ermöglicht.

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 Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2021).

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/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/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>a) Erwachsene Patienten 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	2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Folgebehandlung				
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	9,3
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	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)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg + 2 x 40 mg	13,0	52,0 x 100 mg 26,0 x 40 mg
Cabozantinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)					
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	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für 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	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg +

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungsta- ge/ Patient / Jahr	Jahresdurchsch- nittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 40 mg		4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg + 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg + 18,6 x 40 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	Packungsgr- öße	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Cabozantinib 40 mg	30 HKP	5 709,38 €	1,77 €	322,79 €	5 384,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,55 €	1,77 €	45,59 €	787,19 €
Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,14 €	1,77 €	0,00 €	3 595,37 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 849,07 €	1,77 €	216,54 €	3 630,76 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021

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 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 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Mai 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 Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Am 1. Oktober 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. Oktober 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. Juli 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	15. September 2021 22. September 2021 6. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 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 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 16. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 21. Oktober 2021
In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021
BAnz AT 30.11.2021 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. April 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- a) Erwachsene Patienten 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 Patienten 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		

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-59), sofern nicht anders indiziert.

↓: 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 Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 400 – 760 Patientinnen und Patienten

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

ca. 2390 – 3420 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 Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib	
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €
Gesamt	144 824,15 € - 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib	
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt	144 824,15 € - 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	
Avelumab	82 182,64 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	129 050,85 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	12 201,36 €
Ipilimumab	29 046,08 €
Initiale Behandlung gesamt	41 247,44 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	56 736,32 € - 61 311,83 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	97 983,76 € - 102 559,27 €
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab (in Kombination mit Cabozantinib)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen 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 bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1.711,10 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284,00 €
Gesamt					1.228,30 € - 1.995,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 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)
Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet:
Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)**

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 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 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 16. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. April 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):

– siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

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

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-59), sofern nicht anders indiziert.



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 Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 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 Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 400 bis 760 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene Patienten 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 Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.



In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib	
Nivolumab	79 308,84 € – 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €
Gesamt	144 824,15 € – 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib	
Nivolumab	79 308,84 € – 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €
Gesamt	144 824,15 € – 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	
Avelumab	82 182,64 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	129 050,85 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	12 201,36 €
Ipilimumab	29 046,08 €
Initiale Behandlung gesamt	41 247,44 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	56 736,32 € – 61 311,83 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	97 983,76 € – 102 559,27 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab (in Kombination mit Cabozantinib)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen 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 bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1 711,10 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284,00 €
Gesamt					1 228,30 € – 1 995,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter 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 Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandl



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.08.2021
- **Beschlussfassung:** Ende Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

⚠ Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-684)

Modul 1

(pdf 397,49 kB)

Modul 2

(pdf 347,08 kB)

Modul 3

(pdf 1,11 MB)

Modul 4

(pdf 8,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib:

- 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: September 2020

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 02.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 589,00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stimmnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 **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 Stimmnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.08.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2021-05-01-D-684*). 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 Stimmnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. September 2021 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.08.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	10.08.2021
Eisai GmbH	17.08.2021
Roche Pharma AG	20.08.2021
Ipsen Pharma GmbH	20.08.2021
Merck Serono GmbH	20.08.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.08.2021
DGHO, DGU	23.08.2021

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Friedrich, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Autengruber, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Popfinger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ipsen Pharma GmbH						
Batscheider, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bach, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilke, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Eitel, Hr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Wiefarn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ruhwinkel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Lendemans, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roxlau, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Ellinghausen, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Buhck, Hr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Merck Serono GmbH						

Knaup, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Steinbach-Büchert, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Grimm, Hr. Prof. Dr. (DGU)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Bergmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	ja	nein	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.08.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Cabozantinib, Erstlinie Vorgangsnummer 2021-05-01-D-684 IQWiG-Bericht-Nr. 1167, Version 1.0 vom 29.07.2021
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>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Am 30.04.2021 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden BMS) für den Wirkstoff Nivolumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: D-682) bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>„OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert“</i> [1].</p> <p>Dieses Anwendungsgebiet wird vom G-BA in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) <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 (Teilanwendungsgebiet b) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Avelumab in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose).</p> <p>Das Verfahren startete am 01.05.2021. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 02.08.2021 veröffentlicht [2].</p> <p>Im allgemeinen Teil nimmt BMS insbesondere zu folgenden Punkten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Festlegung der zVT 2. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus den indirekten Vergleichen 3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 	
<p>1. Festlegung der zVT</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-</p>	<p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.</p> <p>Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score2 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten, da die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils gegenüber Sunitinib erfolgten. Als aus diesen Gründen relevanter Komparator, sollte Sunitinib auch weiter im Rahmen der zVT betrachtet bleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben den Ergebnissen der indirekten Vergleiche mit der aktuell vom G-BA festgelegten zVT sollten auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib erachtet werden.</p>	<p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für erwachsene Patienten 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 ≥ 3) 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 Patienten 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 ≥ 3) 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 Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für 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 Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) werden Pembrolizumab in Kombination</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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>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 a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für b) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus den indirekten Vergleichen</p> <p>Der Festlegung der zVT des G-BA folgend, hat BMS im vorgelegten Dossier den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) untersucht.</p> <p>Es liegt keine direkt vergleichende Studie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Wirkstoffkombinationen der vom G-BA festgelegten zVT vor, für den Vergleich zu Sunitinib liegt hingegen die direkt vergleichende Zulassungsstudie CA209-9ER vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden zum einen Daten aus dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT), der Zulassungsstudie CA209-9ER, und zum anderen drei indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. BMS betrachtet dabei alle vom G-BA als zVT bestimmten Wirkstoffkombinationen und Sunitinib, um die vorhandene Evidenz vollumfänglich für die Ableitung des Zusatznutzens darzustellen.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung zu der Einschätzung, dass <i>„der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt [hat]“</i>. Dies begründet das IQWiG zum einen damit, dass für die Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) kein separater indirekter Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib durchgeführt wurde, obwohl dieser grundsätzlich möglich gewesen wäre (S. 11 der IQWiG-Bewertung). Zum anderen kritisiert das IQWiG, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht den beiden Fragestellungen zugeordnet wurden und dass keine separaten Auswertungen für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 unter Berücksichtigung aller 3 Therapieoptionen vorgelegt wurden (S. 12 der IQWiG-Bewertung). Des Weiteren stellt das IQWiG fest: <i>„Eine metanalytische Betrachtung dieser separaten Ergebnisse zusammen mit den Ergebnissen der beiden weiteren indirekten Vergleiche, die der pU für die Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil durchführt, ist daher möglich und auch erforderlich“</i>.</p> <p>BMS merkt dazu folgendes an:</p> <p>Bei der Studie KEYNOTE-426 handelt es sich um eine RCT, bei der Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil verglichen wurde. Für die Studie sind verschiedene Auswertungen der Patienten nach Risikoprofilen verfügbar [3-6]. Allerdings liegen Angaben zu Patientencharakteristika sowie zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern nur für die Gesamtpopulation vor, sodass eine Einschätzung der Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE-426 und CA209-9ER für die Teilpopulationen gemäß aktueller G-BA-Festlegung nicht möglich ist. Dies wurde auch in der parallelen Nutzenbewertung zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vom IQWiG angemerkt [7].</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Unterteilung der Patientenpopulation der Studie KEYNOTE-426 für den indirekten Vergleich mit Nivolumab wäre zwar prinzipiell möglich, führt aber aus Sicht von BMS zu einer geringeren Aussagesicherheit als die Betrachtung der Gesamtpopulation. Zudem wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für alle Patienten im Anwendungsgebiet – also für Patienten mit jeglichem Risikoprofil – als zVT festgelegt. Daher hat sich BMS für den Vergleich der Gesamtpopulationen der Studien KEYNOTE-426 und CA209-9ER entschieden, um eine möglichst hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse zu gewährleisten.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ist der Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab möglich. Sowohl für die Studie CA209-9ER als auch für die Studie CA209-214 liegen BMS patientenindividuelle Daten vor, welche der Berechnung des indirekten Vergleichs zugrunde liegen.</p> <p>Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde ausschließlich als zVT für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bestimmt. Daher vergleicht BMS die verfügbaren Daten für diese Teilpopulation aus der Studie JAVELIN Renal 101 mittels indirekter Vergleiche mit der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil aus der Studie CA209-9ER.</p> <p>Zusammenfassend hat BMS im vorgelegten Dossier die verfügbare Evidenz für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur bisherigen zVT Sunitinib als Erweiterung der Evidenzlage dargestellt und diese Daten der verfügbaren Evidenz für die Wirkstoffkombinationen der vom G-BA aktuell bestimmten zVT in indirekten Vergleichen gegenübergestellt. Somit liegen aus Sicht von</p>	<p>Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkompator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BMS geeignete Daten vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.</p> <p>Eine meta-analytische Zusammenfassung der indirekten Vergleiche ist aus Sicht von BMS schwer interpretierbar. Auch wenn man den indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil separat durchführen würde, würde man mit dem indirekten Vergleich gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib nur die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrachten können. Dann würde man diesen indirekten Vergleich dennoch separat darstellen müssen, da sonst Patientengruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil meta-analytisch zusammengefasst würden. Zum anderen liegt für die indirekten Vergleiche auf Seiten von Nivolumab jeweils die gleiche Studie (CA209-9ER) vor und würde bei einer meta-analytischen Zusammenfassung der indirekten Vergleiche mehrfach in die Analyse eingehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der vergleichenden Studie CA209-9ER gegen Sunitinib und die drei separaten indirekten Vergleiche bilden eine bewertbare Evidenzlage zur Bestimmung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.</p> <p><u>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u></p> <p>Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.</p>
<p>3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>	<p>Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab keine geeigneten Daten vorliegen, und sieht somit den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib als nicht belegt an.</p> <p>Wie im vorhergehenden Abschnitt erläutert, hat BMS sämtliche verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Dossier vorgelegt. Auf Basis dieser Daten kommt BMS zu folgender Einschätzung:</p> <p>Für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber Sunitinib, dem bis vor Kurzem geltenden Therapiestandard und der im aktuellen Verfahren weiterhin als relevant erachteten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser beruht insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbedingter Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.</p> <p>Für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber der gemäß aktueller Festlegung des G-BA definierten zVT – d. h. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil – ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ist begründet durch eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung krankheitsbedingter Symptome im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</p>	<p>möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil, und ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. In Bezug auf das Sicherheitsprofil liegen darüber hinaus für bestimmte Aspekte auch Vorteile für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor, die im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten einen höheren Nutzen bedeuten können.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS nimmt zu spezifischen Aspekten der folgenden Themenbereiche Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussagesicherheit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen • Aussagesicherheit der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten 	
S. 13	<p>Aussagesicherheit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen <u>Zitat:</u> <i>„Für die Ergebnisse zu SUEs liegt jedoch mindestens aufseiten von Nivolumab + Cabozantinib aufgrund potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib [Nierenzellkarzinom] [13]), sodass die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt nicht erfüllt sind.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkomparator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil,

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>Aus Sicht des IQWiG sind die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für einen indirekten Vergleich aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Ergebnisse innerhalb der Studien und einer daraus folgenden geringen Ergebnissicherheit nicht verwertbar.</p> <p>Grundsätzlich antizipiert BMS, dass für die Endpunkte der Verträglichkeit aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vorliegt. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zur Verträglichkeit aus Sicht von BMS hinreichend belastbar, um sie in die Gesamtbewertung des Zusatznutzens einfließen zu lassen. Nach Ansicht von BMS wiegt die potentielle Verzerrung durch informative Zensierung die Bewertbarkeit der Analysen des indirekten Vergleichs nicht vollständig auf.</p> <p>Insbesondere bei dem indirekten Vergleich gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab liegen BMS die patientenindividuellen Daten beider Studien vor. Das ergab die Möglichkeit, Operationalisierungen von Endpunkten sowie auch deren Analysen anzugleichen und somit Verzerrungen soweit wie möglich zu minimieren. Damit ergibt sich trotz eines indirekten Vergleichs aus Sicht von BMS dennoch eine hohe Aussagesicherheit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber</p>

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>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Verträglichkeit aus den indirekten Vergleichen stellen eine bewertbare Datengrundlage der Schadensaspekte für die Bewertung und Quantifizierung eines Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgesetzten zVT dar und sollten als solche berücksichtigt werden.</p>	<p>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.</p> <p><u>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u></p>
S. 13	<p>Aussagesicherheit für patientenberichtete Endpunkte (PROs) aufgrund der Erhebungszeitpunkte</p> <p><u>Zitat:</u></p> <p><i>„Die Ergebnisse zu dem Endpunkt FKSI-DRS sind ebenfalls nicht verwertbar. Grund dafür sind ungleiche Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen der beiden Studien (siehe die Nutzenbewertung A21-49 Cabozantinib [Nierenzellkarzinom] [13]).“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.</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>Das Verzerrungspotential für patientenberichtete Endpunkte im Hinblick auf die Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen ist in den einzelnen Studien unterschiedlich zu bewerten.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte wurden für die Studien CA209-9ER (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib), CA209-214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) Auswertungen herangezogen, die eine Erhebung während der Behandlung alle sechs Wochen in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt. Dies entspricht zum einen einer Auswertung aller gemeinsamen Erhebungszeitpunkte in beiden Behandlungsarmen der Studien CA209-9ER und CA209-214 und zum anderen der Operationalisierung in der Studie JAVELIN Renal 101. Somit sind die Auswertungen der Mittelwertänderungen im Zeitverlauf mittels MMRM für die Studien CA209-9ER, CA209-214 und JAVELIN Renal 101 nicht zugunsten eines Behandlungsarms verzerrt, da die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen jeweils gleichermaßen abgebildet wird. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten aus diesen Studien sind somit für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.</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>Für KEYNOTE-426 liegen entsprechende Auswertungen der gemeinsamen Erhebungszeitpunkte nicht vor. Die verfügbaren Analysen aus dem Dossier des Herstellers berücksichtigen alle Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte, wodurch in diesem Fall die Belastung durch die Behandlung in den Studienarmen ungleich abgebildet wird und eine potentielle Verzerrung zugunsten des Interventionsarms vorliegt. Da zum einen die Richtung der potenziellen Verzerrung bekannt ist und zum anderen keine solche Verzerrung in der Studie CA209-9ER vorliegt, können die Daten dennoch für den indirekten Vergleich herangezogen werden.</p> <p>Die potenzielle Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie KEYNOTE-426 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wirkt sich im Ergebnis des indirekten Vergleichs zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib aus. Für den indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ergibt sich daraus ein potenziell größerer Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Die Ergebnissicherheit ist daher nicht eingeschränkt und die Ergebnisse bewertbar als untere Abschätzung des Vorteils der Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib.</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>Die Ergebnisse der PROs sollten folglich nicht generell ausgeschlossen werden, sondern die Richtung der potenziellen Verzerrung sollte bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die Endpunkte zur Morbidität ein robuster, klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem immer noch relevanten Komparator Sunitinib für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS vor. Auch für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich vorteilhafte Effekte. Damit ist Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib die erste Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination, die sich vorteilhaft auf den Gesundheitszustand auswirkt. Gegenüber der gemäß aktueller Festlegung des G-BA definierten zVT liegen keine klinisch relevanten Unterschiede vor, allerdings zeigen die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Vorteil für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil.</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)
	Die Ergebnisse der PROs aus den indirekten Vergleichen sollten grundsätzlich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): IQWiG-Berichte - Nr. 1167 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4650/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-684.pdf.
3. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. (2019): Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 380(12):1116-27.
4. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. (2020): 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. *The Lancet Oncology*; 21(12):1563-73.
5. MSD Sharp Dohme GmbH (2019): Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 887 Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-502.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): IQWiG-Berichte - Nr. 1165 Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4662/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-677.pdf.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10.08.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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)
S. 18, Zeile 17-27	<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: <i>„Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren Des Weiteren werden ausgehend von 83,1 % bis 85,9 % (abgeleitet aus Schritt 2a) der Patientinnen und Patienten, die in den Stadien I bis III erstdiagnostiziert werden diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progredieren. Die Grundlage dafür ist das Ergebnis einer Auswertung einer internationalen Datenbank. Über einen Zeitraum der Nachbeobachtung im Median von 53 Monaten traten bei 15,2 % von insgesamt 8873 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation ein Rezidiv auf [18]. Ein Rezidiv wurde bei Wolff et al. definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [18].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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>Aus Sicht von MSD es ist nachvollziehbar, bei der Herleitung der Patientenzahlen auch diejenigen Patienten und Patientinnen im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zu berücksichtigen, die in den Stadien I bis III erstdiagnostiziert wurden und die dann im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progredieren. Hierbei werden die Rezidivraten nach einer Nephrektomie herangezogen. Die Publikation von Wolff et. al. (1) liefert wertvolle Daten für die Beurteilung der Rezidivraten nach einer Operation.</p> <p>Allerdings gibt es auch eine weitere aktuellere Studie, die Angaben zu Rezidivraten macht. In der Publikation von Bansal et.al. (2) ist eine Auswertung von der Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative zu einer kanadischen Kohorte berichtet, die Rezidivraten nach einer Nephrektomie zeigen. Als Rezidiv wurde dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung gewertet. Es wurden klinische und pathologische Daten von Patienten gesammelt, die sich einer partiellen Nephrektomie unterzogen haben. Der Status der Resektionsränder (Tumor-positiv [positive margin status, PMS] oder Tumor-negativ [negative margin status, NMS]) wurde im Rahmen der Operation erhoben. Patienten mit unbekanntem Status der Resektionsränder wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 19 (NMS-Patienten) und 15 Monate (PMS-Patienten). Von</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im identischen Anwendungsgebiet zugrunde. Gegenüber den vorliegend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen bilden diese Zahlen eine breitere Spanne ab. Diese breitere Spanne wird, vor dem Hintergrund der in beiden Fällen mit Unsicherheiten behafteten Ermittlung der Stadienverteilung und zusätzlich aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der älteren Datenquelle in der vorliegenden Herleitung, als geeigneter erachtet.</p> <p>Zudem wird somit eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen mit dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ermöglicht.</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>1103 Patienten wiesen 972 Patienten (88.1 %) ein NMS, 71 Patienten (6.4 %) ein PMS und 60 Patienten (5.4 %) einen unbekanntem Status der Resektionsränder auf. Von den 935 NMS-Patienten, die für die Analyse geeignet waren, wiesen 49 Patienten (5,0 %) ein Rezidiv auf. Von den 68 PMS-Patienten wiesen 7 Patienten (9,9 %) ein Rezidiv auf. Daraus ergibt sich in dieser Kohorte eine Spanne von 5 %-9,9 % der Patienten, die nach 19 und 15 Monaten Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv erlitten.</p> <p>Aus Sicht von MSD wäre es sachgerecht, bei der Herleitung der Zielpopulation die Verwendung von aktuelleren Studien und einer breiteren Datenbasis heranzuziehen. Das Ziel ist, die Versorgungsrealität möglichst nah abzubilden. Durch die Angabe einer Spanne könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der beiden Publikationen von Wolff et. al. (1) und Bansal et.al. (2) ergibt sich somit eine Spanne von 5,0% - 15,2%, die nach einer Nephrektomie ein Rezidiv entwickeln.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):744-50.
2. Bansal RK, Tanguay S, Finelli A, Rendon R, Moore RB, Breau RH, et al. Positive surgical margins during partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Results from Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(6):182-7.

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	17.08.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® in Kombination mit Cabozantinib/Cabometyx® Verfahrensnummern: 2021-05-01-D-684 und 2021-05-01-D-677
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Kisplyx® (Wirkstoff Lenvatinib), welcher am 20. August 2016 in der europäischen Union zur Behandlung des fortgeschrittenem Nierenzellkarzinoms zugelassen wurde (European Comission 2016):</p> <p>„Kisplyx® ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.“ (European Medicines Agency (EMA) 2021)</p> <p>Auf Basis der Phase III Studie E7080-G000-307/KEYNOTE-581 wird außerdem die folgende Indikationserweiterung angestrebt (Eisai GmbH 2021):</p> <ul style="list-style-type: none">• „Kisplyx® in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)“ <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung Nivolumab/Opdivo® in Kombination mit Cabozantinib/Cabometyx® im Anwendungsgebiet des Nierenzellkarzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung:</u></p>	

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab/Opdivo® in Kombination mit Cabozantinib/Cabometyx® legt der G-BA die folgenden Fragestellungen fest (IQWiG 2021, IQWiG 2021, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021, Ipsen Pharma GmbH 2021):</p> <ul style="list-style-type: none">• Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)• Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden für die Fragestellung 1 Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und für die Fragestellung 2 Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bestimmt.</p> <p><u>ZVT in dynamischen Anwendungsgebieten</u></p> <p>Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten fünf Jahren grundlegend geändert. Es wurde eine Fülle von zielgerichtet wirksamen Substanzen für unterschiedliche molekulare Angriffspunkte zugelassen und in den Behandlungsalgorithmus aufgenommen. TKI, mTOR-Inhibitoren, Anti-VEGF-Antikörper und Checkpointinhibitoren sowie Kombinationstherapien verschiedener zielgerichteter Wirkstoffe</p>	<p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.</p> <p>Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) 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 Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben das Therapiespektrum nachhaltig erweitert. Sie erlauben eine differenzierte evidenzbasierte hochwirksame Therapie. Dieser dynamische Fortschritt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat in den letzten fünf Jahren zur Einführung einer ganzen Reihe kurz aufeinanderfolgender neuer Therapien und Kombinationen geführt. Dieser Fortschritt nutzt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien, die die Veränderungen der Standardtherapien der Erst- und Zweitlinien nun abbilden. Diese schnelle Entwicklung 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 dynamischen Anwendungsgebieten wie dem Nierenzellkarzinom entsprechen die in der Studie berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in die Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. 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. (G-BA 2021)</p> <p>Aus Sicht von Eisai wird der Stellenwert einer Sunitinib-Therapie, über viele Jahre der „Goldstandard“ und in der Versorgung der Patienten bewährt, in der vom G-BA festgelegten ZVT nicht adäquat abgebildet (Eisai GmbH 2021) und sollte im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) 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 Patienten 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 ≥ 3) 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 Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.</p> <p>Für 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 Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 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.</p> <p>Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit</p> <p>Eisai bittet den G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die obigen Ausführungen entsprechend zu berücksichtigen und, neben den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichen gemäß Bucher, auch den direkten Vergleich gegenüber Sunitinib in der Bewertung der Kombination Nivolumab und Cabozantinib zu berücksichtigen.</p>	<p>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 a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für b) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

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. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2016 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Kisplyx - Lenvatinib", a medicinal product for human use. 2016.
2. European Medicines Agency (EMA). Kisplyx : EPAR - Product Information, Stand: 23.06.2021. 2021.
3. Eisai GmbH. EUROPEAN MEDICINES AGENCY ACCEPTS THE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR TWO ADDITIONAL INDICATIONS OF ANTI CANCER AGENT LENVATINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AS A TREATMENT FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA AND ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA. 2021.
4. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1167 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
5. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1165 Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 M - Vorgangsnummer 2021-05-01-D-684. 2021.
7. Ipsen Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®) - Modul 3 D - 2021-05-01-D-677. 2021.
8. G-BA. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Lenvatinib (D-620). 2021.
9. Eisai GmbH. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-8-386 - Lenvatinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. 2021.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) Vorgangsnummer 2021-05-01-D684 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.08.2021 wurde die Nutzenbewertungen zu Nivolumab (1) und Cabozantinib (2) veröffentlicht.</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) (3) zur adjuvanten Behandlung des operablen Nierenzellkarzinoms (RCC) und vermarktet den Wirkstoff Bevacizumab (Avastin®) (4) zur Behandlung des metastasierten RCC in Deutschland. Roche nimmt folgend Stellung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bzw. zum Zeitpunkt der Änderung derselben in den Nutzenbewertungen von Nivolumab und Cabozantinib.</p> <p>Nicht zum ersten Mal taucht in den beiden hier gegenständlichen Verfahren das Problem auf, dass die vom G-BA akzeptierte Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Zulassung bzw. Nutzenbewertung nicht mehr derjenigen entspricht, die zum Zeitpunkt der Planung der pivotalen Studie (u. a. auch in Beratungsgesprächen des G-BA) festgelegt wurde. Im vorliegenden Fall wurde als ZVT für die Erstlinientherapie des RCC bis zum 14.05.2020 (5, 6) jeweils Sunitinib bestimmt, zuletzt auch für die Patienten mit Tumoren der hohen Risikokategorie (≥ 3 Punkte im IDMC-Risikoscore (7)). Zum Zeitpunkt des Rekrutierungsbeginns der pivotalen Studie CheckMate 9ER (8) im Sommer 2017 wäre aus Sicht des G-BA für die letztgenannte Kategorie sogar noch ausschließlich das in der Praxis kaum eingesetzte Temsirolimus in Frage gekommen, für die Kategorien mit niedrigem und mittlerem Risiko ausschließlich Sunitinib (9).</p>	

Selbst zum Zeitpunkt der letzten Intervention beim letzten Patienten der Studie CheckMate 9ER im Februar 2020 (8) war also aus Sicht des G-BA die Sunitinib-Monotherapie der einzige akzeptable Komparator in der Erstlinienbehandlung des RCC.

Roche begrüßt ausdrücklich, dass sich der G-BA bei der Festlegung der ZVT an aktuellen Therapiestandards und Leitlinienempfehlungen orientiert, und auf diese Möglichkeit wird in den Beratungsgesprächen auch stets hingewiesen. Allerdings entsteht durch diese Vorgehensweise eine Disparität der G-BA-Beschlüsse bei eigentlich weitgehend äquivalenten Therapieschemata: So wurde z. B. für Nivolumab in der Zweitlinienbehandlung von Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals im November 2017 gegenüber patientenindividueller Chemotherapie (medianes OS 7,5 vs. 4,4 Monate unter Methotrexat) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (10), während für Pembrolizumab im April 2019 trotz besserer OS-Daten (11,6 Monate vs. 6,6 Monate unter „Investigator’s Choice“-Chemotherapie) wegen des „falschen“ Komparators kein Zusatznutzen festgestellt wurde (11).

Eine ähnliche Konstellation besteht im vorliegenden Verfahren: Während für die aktuelle ZVT (Pembrolizumab plus Axitinib) – gegenüber Sunitinib – in allen Risikokategorien ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde (6), sieht zumindest das IQWiG aufgrund des Wechsels der ZVT einen Zusatznutzen als nicht belegt an (1, 2). Falls der G-BA dieser Bewertung im Beschluss folgt, entsteht als Resultat in der Außenkommunikation, z. B. über das Arztinformationssystem der – nicht zutreffende – Eindruck, dass die Kombination von Nivolumab und Cabozantinib als weniger wirksam und/oder schlechter verträglich bewertet worden sei als die von Pembrolizumab und Axitinib. Nach Auffassung von Roche sollte dies in

Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

geeigneter Form kenntlich gemacht werden, etwa durch die Ergänzung „Zusatznutzen aufgrund einer geänderten ZVT nicht belegt“.	
---	--

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:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A21-59 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4650/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-684.pdf [aufgerufen am: 02.08.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A21-49 - Cabozantinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4662/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-677.pdf [aufgerufen am: 02.08.2021].
3. ClinicalTrials.gov. A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy (IMmotion010): NCT03024996. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03024996?term=NCT03024996&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 19.08.2021].
4. Roche Pharma AG. Fachinfo Avastin: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 02.08.2021].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss Avelumab - neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-508/2020-05-14_Geltende-Fassung_Avelumab_D-504.pdf [aufgerufen am: 19.08.2021].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss Pembrolizumab - neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-511/2020-05-14_Geltende-Fassung_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf [aufgerufen am: 19.08.2021].
7. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*; 27(34):5794–9, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
8. ClinicalTrials.gov. A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 9ER): NCT03141177. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177?term=NCT03141177&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 19.08.2021].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-116 (Atezolizumab 1L RCC) 11.07.2018; 2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss Nivolumab - neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich: Beschluss vom 17. November 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-294/2017-11-17_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-291.pdf [aufgerufen am: 19.08.2021].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss Pembrolizumab - neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PDL1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie: Beschluss vom

14. Mai 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-513/2020-05-14_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_D-508.pdf [aufgerufen am: 19.08.2021].

5.5 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	20. August 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Nivolumab (Opdivo®) zugelassen „zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen in Kombination mit Cabozantinib“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2021).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat den Wirkstoff Cabozantinib ebenfalls in dieser Indikation im Handel und durchläuft die frühe Nutzenbewertung; daneben ist Cabozantinib auch als Monotherapie in dieser Indikation zugelassen und hat die Nutzenbewertung durchlaufen (Ipsen Pharma GmbH, 2021).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Nivolumab (Opdivo®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

Stellungnehmer: Ipsen 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)
Z. 12 – 24	<p>„Da der pU für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.</p> <p>Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der RCT CA209-9ER für Nivolumab + Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie auf Basis der 3 vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab + Axitinib insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungeachtet des Risikoprofils ableitet.“ (IQWiG, 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma 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>Aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH sind in einer Gesamtbetrachtung die Ergebnisse der Studie CA209-9ER geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Cabozantinib. Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse ist eine zumindest supportive Berücksichtigung des direkten Vergleichs zu Sunitinib sachgerecht. Sunitinib war bis vor kurzem als Therapiestandard für alle Risikogruppen empfohlen. Demnach wurde es in den meisten Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet als Komparator gewählt und auch der Nachweis eines Zusatznutzens erfolgte gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie in den bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet (G-BA, 2019a, 2019b, 2020a, 2020b). Gegenüber diesem noch vor kurzem geltenden Therapiestandard liegen hochwertige und sehr überzeugende Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Phase III Studie vor.</p> <p>Ebenfalls stimmt Ipsen Pharma GmbH der Einschätzung des pU zu, dass sich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie über indirekte Vergleich via</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.</p> <p><u>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u></p> <p>Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.</p> <p>Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma 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>Brückenkomparator Sunitinib Vorteile im Sinne eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen nachweisen lassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zumindest supportive Berücksichtigung der positiven Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib, sowie Berücksichtigung der nachgewiesenen Vorteile im indirekten Vergleich im Sinne eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT.</p>	<p>es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2021. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juli 2021). Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/opdivo>, abgerufen am: 12.08.2021.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung): 15. August 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5937/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_TrG.pdf, abgerufen am: 09.02.2021.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung): 15. August 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2021.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): 14. Mai 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL-XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): 14. Mai 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A21-59, Version 1.0. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4650/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-684.pdf, abgerufen am: 07.08.2021.
- [7] Ipsen Pharma GmbH, 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: April 2021). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021250>, abgerufen am: 12.08.2021

5.6 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	23.August 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab - 2021-05-01-D-684
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen bewertet¹.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Zulassung für Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bezieht die Merck Serono GmbH hiermit Position.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zwei Fragestellungen betrachtet. Für die Teilpopulation (Fragestellung 1) „erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)“ legt der G-BA Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib als zweckmäßigen Vergleichstherapie fest¹. Für die Teilpopulation (Fragestellung 2) „erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDCScore 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)“ legt der G-BA Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib als zweckmäßigen Vergleichstherapie fest¹ und weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.¹</p> <p>Der pU legt fragestellungsübergreifend insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib vor, jeweils mit der Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet der pU getrennt nach Therapieoption die Studie KEYNOTE-426 (Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib) für Patientinnen und Patienten mit jeglichem Risikoprofil, die Studie CheckMate 214 (Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib) für Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und die Studie JAVELIN Renal 101 (Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib) für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.</p> <p>Merck sieht die durch den G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien als angebracht für die jeweiligen Fragestellungen an. Aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien ist ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sunitinib angebracht und die einzige Möglichkeit des pU zur Darstellung des Zusatznutzens im Vergleich zur zVT.</p> <p>Zum Zeitpunkt, als der pU die Studie CheckMate 9ER aufsetzte, war Sunitinib etablierte und leitliniengerechte Therapie² in der Indikation sowie auch zweckmäßige Vergleichstherapie in damaligen Nutzenbewertungsverfahren. Daher ist die Auswahl von Sunitinib als Komparator in der Studie CheckMate 9ER nachvollziehbar.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Nierenzellkarzinom Erstlinientherapie) (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4650/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-684.pdf [Zugriff am: 16.08.2021].
- (2) Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 043/017-OL, Stand Februar 2017. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Kurzversion_1.1.pdf [Zugriff am: 16.08.2021].

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.8.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) lautet die Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Für (B) Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score = 3) lautet 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.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden vom IQWiG nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber dem vorigen Therapiestandard Sunitinib bzw. einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
Akzeptanz der indirekten Vergleiche	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Hersteller legt insg. 3 adjustierte indirekte Vergleiche vor. Da der Hersteller jedoch keine Therapieoption aus den 3 für die Fragestellung 2 möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auswählt, werden die indirekten Vergleiche vom IQWiG nicht herangezogen. Laut IQWiG wäre es hier erforderlich gewesen, die gesamte Evidenz für diese Patientenpopulation zusammengefasst zu betrachten. Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig, da die Vorlage einzelner indirekter Vergleiche nicht den Ausschluss der verfügbaren Evidenz rechtfertigt.</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkompator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.</p> <p><u>b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</u></p> <p>Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.</p> <p>Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:	

Stellungnehmer: vfa

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:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

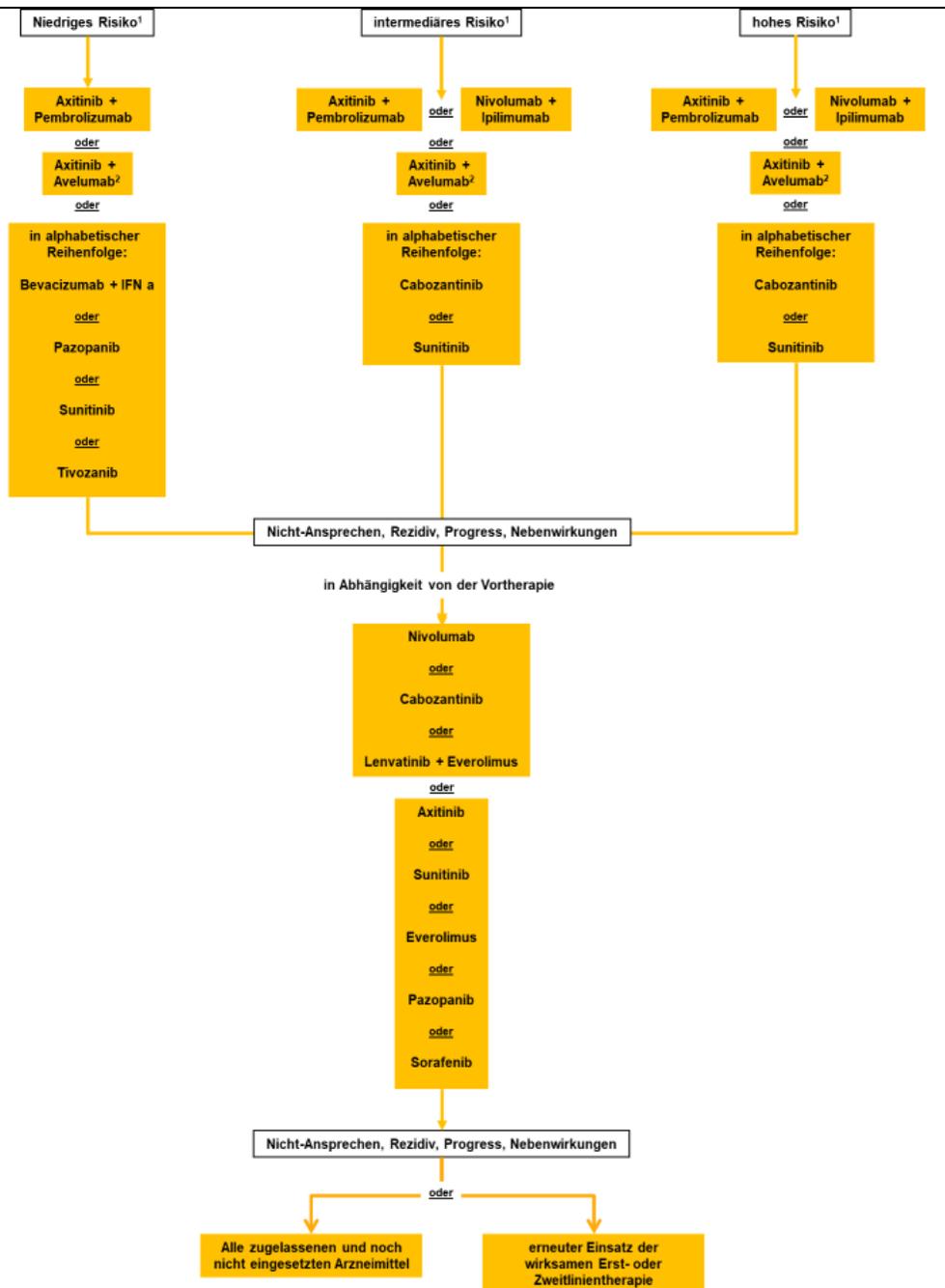
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Cabozantinib (Cabometyx®) ist ein weiteres Verfahren zur Kombination eines Multikinase-Inhibitors mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). 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>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th rowspan="2">G-BA ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</td> <td>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</td> <td>nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</td> <td>Avelumab in Kombination mit Axitinib (ungünstiges Risikoprofil) <i>oder</i> Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</td> <td>nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						Subpopulationen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Avelumab in Kombination mit Axitinib (ungünstiges Risikoprofil) <i>oder</i> Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Subpopulationen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																							
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																						
nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Avelumab in Kombination mit Axitinib (ungünstiges Risikoprofil) <i>oder</i> Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	nicht quantifizierbar („erheblich“ im Vergleich mit Sunitinib)	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Sunitinib entspricht nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 9ER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie bei 651 Patient*innen mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. • Nivolumab/Cabozantinib führte gegenüber Sunitinib bei Patient*innen aller Risikogruppen zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Nivolumab/Cabozantinib führte bei Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm möglicherweise unterschätzt. • Nivolumab/Cabozantinib führte zur Stabilisierung der Lebensqualität und zur Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome. • Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Studienarmen mit 70-75% etwa gleich hoch. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab/Cabozantinib in der Erstlinientherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Wirksamkeit von Nivolumab/Cabozantinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Damit stehen jetzt mehrere, hochwirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Die Kombination Nivolumab/Cabozantinib gehört in allen Risikogruppen zur Therapie der ersten Wahl. Eine Überlegenheit gegenüber den anderen Kombinationstherapien ist nicht belegt.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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>3. Stand des Wissens</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 und 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"> - <u>Empfehlung 7.6</u> Die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib soll bei allen Risikogruppen gegeben werden. - <u>Empfehlung 7.7</u> Die Kombination Avelumab plus Axitinib sollte bei allen Risikogruppen gegeben werden. - <u>Empfehlung 7.8</u> Für Patient*innen mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab + Axitinib oder die Kombination Ipilimumab + Nivolumab gegeben werden. - <u>Empfehlung 7.9</u> 	<p>Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.</p> <p>Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.</p> <p>Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score2 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.</p>

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> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Empfehlung 7.10 und 7.11</u> <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 als individuelle Therapiestrategie Bevacizumab + Interferon angeboten werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Empfehlung 7.12</u> <p>Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temezolimus angeboten werden.</p> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus für Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt [4].</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [4]</p>	<p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für erwachsene Patienten 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 ≥ 3) 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 Patienten 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 ≥ 3) 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 Patienten mit günstigem,</p>



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

Für 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 Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 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.

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

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>Legende:  kurative Intention;  palliative Intention;</p> <p>1 Risiko-Scores nach IMDC 2 OS Vorteil ist bisher nur für die Kombination mit Pembrolizumab gezeigt</p> <p>Daten randomisierter Studien zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</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 p < 0,001</td> <td>25,1 vs 15,3 2,18 p < 0,001</td> <td>n.e. vs n.e. 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.</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 < 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> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Motzer et al., 2018 [5] Dossier	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 p < 0,001	25,1 vs 15,3 2,18 p < 0,001	n.e. vs n.e. 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.	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	<p>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 a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Für b) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>					
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)																														
Motzer et al., 2018 [5] Dossier	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 p < 0,001	25,1 vs 15,3 2,18 p < 0,001	n.e. vs n.e. 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.	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																														

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Motzer et al., 2019 [6] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	886	27 vs 53 p < 0,0001	5,6 vs 8,6 0,69 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,80 p = 0,0784		
	Erstlinie, günstige/interme diäre Prognos	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	737	30 vs 57 p < 0,001	6,9 vs 11,1 0,72 p = 0,0016	n.e. vs n.e. 0,87 p = 0,3777		
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	143	13 vs 32 p = 0,0049	2,8 vs 5,4 0,54 p = 0,0049	9,5 vs 14,8 0,50 p = 0,0045		
Rini et al., 2019 [7, 8] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	861	40 vs 60 p < 0,001	11,1 vs 15,7 0,68 p < 0,001	48,5 vs 57,5 0,73 p < 0,001		
	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	269	57 vs 69 p = 0,0001	17,8 vs 20,7 0,76 (0,56-1,03)	73,0 vs 72,3 1,17 (0,76-1,18)		
	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	592	35 vs 57 p = 0,0001	8,2 vs 13,8 0,67 (0,55-0,81)	37,6 vs 50,6 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 = 0,0016		
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	129			11,2 vs n.e. 0,45 p = 0,0019		
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁶ n.s. – nicht signifikant; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;</p>									

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Nivolumab + Cabozantinib von der FDA im Januar 2021, von der EMA im März 2021 zugelassen.	

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>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Der Therapiestandard hat sich seit der Planung der Zulassungsstudie CheckMate 9ER geändert.</p> <p>Standard ist heute eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der im Kapitel 3 aufgeführten Optionen.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie CheckMate 9ER zum Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib versus Sunitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Die Studie schloss 651 Patient*innen aller Risikogruppen ein.</p> <p>Die Aufteilung der Patient*innen nach dem IMDC Score ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - günstig 22% - intermediär 58% - ungünstig 20% <p>Die Studie war offen. Dieses Studiendesign ist sinnvoll, da es sich bei Nivolumab um intravenöse Infusionen handelt. Es ist schwer vertretbar, den Patienten im Placebo-Arm eine solche Scheininfusion</p>	<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die</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>regelmäßig über einen längeren Zeitraum zu geben. Dazu kommt, dass die charakteristischen Nebenwirkungen häufig auftreten, was eine Verblindung erschwert.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p> <p>Für das Dossier wurden der Datenschnitt vom 30. März 2020 und vom 10. September 2020 verwendet.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</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 intermediärer/ungünstiger Prognose wurde die Gesamtüberlebenszeit durch die Kombination von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Sunitinib signifikant verlängert. Eine Quantifizierung des Medians ist nicht möglich, da der Median im Nivolumab/Cabozantinib-Arm noch nicht erreicht wurde.</p> <p>Bei der Folgetherapie im Progress zeigte sich eine deutliche Imbalance. Im Sunitinib-Arm erhielten 39,0% der Patient*innen eine Folgetherapie, etwa 29,0% einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Im Nivolumab/Cabozantinib-Arm erhielten nur 26,0% der Patient*innen eine Folgetherapie, 6,2% einen Immuncheckpoint-Inhibitor.</p>	<p>Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkompator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil, • Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert, der Median jeweils etwa verdoppelt.</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Nivolumab + Cabozantinib gesteigert, der relative Unterschied war bei Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil deutlicher.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u></p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen/Skalen FKSI-19, FKSI-DRS und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch. Bei der Lebensqualität zeigte sich unter Nivolumab + Cabozantinib eine Stabilität, während die Lebensqualität unter Sunitinib abnahm. Auch krankheitsassoziierte Symptome verbesserten sich unter Nivolumab/Cabozantinib.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Insgesamt tragen Nebenwirkungen in beiden Studienarmen häufig auf, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren etwas häufiger im Nivolumab/Cabozantinib- (75,3%) als im Sunitinib-Arm (70,6%). Die Rate an Dosisreduktionen lag für Cabozantinib bei 56,3%, für Sunitinib bei 51,6%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen und häufiger im Nivolumab/Cabozantinib-Arm</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auftraten, waren Diarrhoe (6,9%), Erhöhung der SGPT (5,3%), Erhöhung der Lipase (6,2%) und Hyponatriämie (9,4%) [13].</p> <p>Insgesamt wurde die vor allem durch die Multikinase-Inhibitoren bedingte Nebenwirkungsrate durch die Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor nicht verstärkt.</p>	<p>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Daten zur Lebensqualität wurden aus methodischen Gründen nicht ausgewertet.</p>	<p>b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</u></p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab/Cabozantinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab/Cabozantinib: 4</p>	<p>Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Kombination eines Multikinase-Inhibitors mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ist eine konsequente Weiterentwicklung der gezielten Therapien der letzten 20 Jahre beim Nierenzellkarzinom. Das Nierenzellkarzinom gehört seit mehr als 30 Jahren zu den Zielen der Immuntherapie. Im Kontext von CheckMate 9ER sind verschiedene Aspekte zu diskutieren:</p> <p><u>Vergleich mit Sunitinib</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Studienplanung war Sunitinib ein anerkannter Standard und damit auch ein angemessener Kontrollarm. Hier zeigte sich für Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Sunitinib eine Erhöhung der Remissionsrate sowie eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Interessant sind die etwas unterschiedlichen Ergebnisse für Sunitinib in den vier Zulassungsstudien zu Avelumab + Axitinib, Pembrolizumab + Axitinib, Nivolumab + Ipilimumab und Nivolumab + Cabozantinib. 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>zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.</p> <p>Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 Beratungen hat der G-BA den neuen Standard der Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib entschieden. Hier zeigen sich keine durchgreifenden Unterschiede.</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 Nivolumab + Cabozantinig beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Wir haben damit jetzt die „Luxussituation“ einer Auswahl zwischen mehreren, hochwirksamen Therapieoptionen.</p>	<p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.</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. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/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. 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)
11. 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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab (D-684) und Cabozantinib (D-677)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. September 2021

von 14:30 Uhr bis 15:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich

Frau Dr. Kupas

Frau Dr. Autengruber

Frau Popfinger

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

Frau Dr. Batscheider

Herr Dr. Bach

Herr Dr. Wilke

Herr Dr. Eitel

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Bergmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Wiefarn

Frau Ruhwinkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Lendemans

Herr Dr. Roxlau

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

Frau Dr. Ellinghausen

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Knaup

Frau Dr. Steinbach-Büchert

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen erneut an diejenigen, die schon den ganzen Vormittag im Unterausschuss Arzneimittel dabei waren, und erstmalig herzlich willkommen an die neu Hinzugekommenen! Wir sind im Stellungnahmeverfahren Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen. Es sind zwei Dossiers, D-677 für Cabozantinib und D-684 für Nivolumab. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Bewertungen des IQWiG vom 29. Juli 2021. Wir haben zwei pharmazeutische Unternehmer, die Stellung genommen haben, zum einen Ipsen Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer für Cabozantinib und Bristol-Myers Squibb als Zulassungsinhaber von Nivolumab. Des Weiteren haben Stellungnahmen abgegeben Eisai GmbH, Merck Serono GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, auch wenn es langweilig ist, die Anwesenheit kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert werden muss. Für Bristol-Myers Squibb sind zugeschaltet Frau Friedrich, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Autengruber und Frau Popfinger, für Ipsen Frau Dr. Batscheider, Herr Dr. Bach, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Eitel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Bergmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für MSD Sharp & Dohme Herr Wiefarn und Frau Ruhwinkel, für Eisai Herr Dr. Lendemans und Herr Dr. Roxlau, für Roche Frau Dr. Ellinghausen und Herr Dr. Buhck, für Merck Frau Dr. Knaup,

(Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Frau Kanup hat noch Schwierigkeiten, sich einzuwählen!)

aber Frau Dr. Steinbach-Büchert ist zugeschaltet, sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Nun würde ich dem ersten pharmazeutischen Unternehmer – ich schlage vor, wir beginnen mit Ipsen, dem pharmazeutischen Unternehmer für Cabozantinib – die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir zum Spiegeldossier gehen und auch hier dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, einzuführen. Anschließend treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wir brauchen das nicht zweimal hintereinander zu spielen; dann wäre die Dramaturgie überstrapaziert. – Wer macht das für Ipsen? – Herr Dr. Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben uns heute in einer etwas vergrößerten Runde zusammengefunden, um über die Kombination Cabozantinib plus Nivolumab in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms zu sprechen. Zuerst möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Herr Dr. Christian Bach aus unserer medizinischen Abteilung, Frau Dr. Ariane Batscheider für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Direktor Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel. Ich bin Senior Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist eine Therapiekombination aus zwei Wirkstoffen, die sich jeder für sich genommen seit Langem beim Nierenzellkarzinom bewährt haben. Cabometyx ist ebenso wie Nivolumab bereits seit 2016 für die Zweitlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In 2018 folgte mit der Cabometyx-Monotherapie die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf die Erstlinienbehandlung. Nivolumab ist bereits in Kombination mit Ipilimumab seit 2019 in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms vertreten. Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das

fortgeschrittene Nierenzellkarzinom weiterhin unheilbar, und die Mortalität ist nach wie vor hoch. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Wir freuen uns daher, dass den Patienten nun auch die Kombination aus den beiden etablierten, potenten und wirksamen Substanzen Cabozantinib und Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in allen Risikoklassen zur Verfügung steht.

Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib hemmt neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die Met- und AXL-Rezeptoren, weshalb wir hier von einem Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich.

Nivolumab hingegen ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor, der sich aufgrund des unterschiedlichen additiven Wirkprinzips als geeigneter Kombinationspartner anbietet. Nivolumab potenziert die T-Zell-Reaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden, welches zu einer Aktivierung des Immunsystems und Verringerung des Tumorwachstums führt. In der Kombination beweisen die Ergebnisse der klinischen Studien den hohen Stellenwert der Therapie sowie den Mehrwert für Patienten.

Zunächst zum direkten Vergleich gegenüber Sunitinib. In der randomisierten offenen, aktiv kontrollierten CheckMate-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib verglichen. Sunitinib wurde als Vergleichsarm gewählt, da es bis vor Kurzem lange Zeit als Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms galt. Dies ist entsprechend in den Leitlinien sowie in den früheren G-BA-Verfahren reflektiert, wo Sunitinib in allen Risikogruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde. Sunitinib wurde daher auch in den anderen Verfahren als Studienkomparator gewählt.

Die CheckMate-Studie weist deutliche Vorteile zugunsten von Cabozantinib plus Nivolumab auf. Das Risiko, zu sterben, ist für die Gesamtpopulation statistisch signifikant um 30 Prozent reduziert. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch beim progressionsfreien Überleben, welches fast verdoppelt wird. Hervorzuheben sind ebenso die Daten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In mehreren getesteten Skalen, dem FKS-DRS, dem FKS-19 und dem EQ-5D VAS zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Die Kombinationstherapie führt also nicht nur zu einer Überlebensverlängerung, sondern gleichzeitig zu einer höheren Lebensqualität und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Nun zum indirekten Vergleich. Nachdem Sunitinib durch die kürzlich zugelassenen Kombinationstherapien als Therapiestandard abgelöst wurde, wurde auch ein indirekter Vergleich von Cabozantinib plus Nivolumab gegenüber Pembrolizumab plus Axitinib mit Sunitinib fungierend als Brückenkomparator vorgenommen. Insgesamt wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss Pembrolizumab plus Axitinib, Avelumab plus Axitinib und Nivolumab plus Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Da Pembrolizumab plus Axitinib die einzige Therapie darstellt, welche für alle Risikoklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt ist, wurde sie für den Vergleich gewählt.

Studienergebnisse wurden im indirekten Vergleich getrennt nach den vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten Subgruppen betrachtet. Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit günstigem Risikoprofil, also IMDC Score = 0, und Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit intermediärem, also IMDC Score 1 bis 2, oder ungünstigem Risikoprofil, sprich IMDC Score ≥ 3 . Die Qualität und prinzipielle Aussagekraft des gerechneten indirekten Vergleichs wurden trotz der einhergehenden Limitationen vom IQWiG weitgehend akzeptiert. So liegen aus dem indirekten Vergleich relevante Ergebnisse zur Einschätzung eines Zusatznutzens vor. Die Ergebnisse heben hervor, dass zwischen den Kombinationstherapien in beiden Subgruppen

keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Endpunkten bestehen, außer für den Endpunkt PFS, wo statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Cabozantinib plus Nivolumab in Fragestellung 2 vorliegen. Auf Ebene der Gesamtpopulation liegen aus einer separaten Analyse, welche beim ASCO vorgestellt wurde, weitere Daten vor. Die MAIC-Analyse von McGregor vergleicht ebenfalls die Wirksamkeit von Cabozantinib plus Nivolumab mit Pembrolizumab plus Axitinib. Das Risiko für Progress oder Tod wird hierbei unter der Therapie mit Cabozantinib plus Nivolumab statistisch signifikant um 30 Prozent reduziert. Wir halten dies für einen patientenrelevanten Vorteil, welcher den großen Stellenwert von Cabozantinib plus Nivolumab in der Therapie des Nierenzellkarzinoms bestätigt.

Zusammenfassend zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber dem direkten Komparator Sunitinib und numerische, teils sogar statistisch signifikante Vorteile sowie keine signifikanten Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab plus Axitinib. Wir sind daher überzeugt, dass Cabozantinib plus Nivolumab einen deutlichen Mehrwert im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms hat. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns zunächst auf das Eröffnungsstatement von BMS und anschließend auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eitel, für diese Einführung aus Sicht von Ipsen Pharma. – Wer möchte für Bristol-Myers Squibb fortfahren? – Bitte schön, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und auch die Möglichkeit, dass wir ein paar einleitende Worte sagen können. Zuallererst möchte auch ich gerne meine Kolleginnen vorstellen, die mich von BMS-Seite heute begleiten. Wir sitzen alle in einem Raum zusammen. Ich hoffe, das wird von der Technik her gut funktionieren. An meiner Seite ist Frau Dr. Kupas. Sie ist Ihnen aus früheren Anhörungen gut bekannt; sie ist heute für die methodischen Aspekte zuständig. Frau Dr. Autengruber wird Ihre Fragen zu den medizinischen Aspekten beantworten. Frau Popfinger beantwortet alle weiteren Fragen zu unserem Dossier. Ich bin Iris Friedrich, leite bei uns im Market-Access-Bereich die Onkologie in Deutschland und stehe somit für übergeordnete Fragen zu Nivolumab zur Verfügung.

Nachdem wir 2019 schon mit unserer Kombination Nivolumab plus Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Ihnen zu Gast sein durften, freuen wir uns sehr, heute mit Ihnen über die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib in diesem Therapiegebiet sprechen zu können. Die Zulassungserweiterung der Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt, sodass wir hier die Situation haben, dass wir mit zwei Firmen, der Firma Ipsen und uns als BMS, durch die frühe Nutzenbewertung parallel laufen. Ich möchte hier ergänzen, dass die beiden Firmen aus rechtlichen Gründen keine Absprachen machen konnten. Demzufolge haben wir unsere Nutzendossiers separat und unabhängig erstellt. Wir bitten insofern um Verständnis, dass wir nur Fragen zu unserem eigenen Dossier beantworten können. Zudem bitte ich um Verständnis, dass es im Eingangsstatement gewisse Doppelungen der Informationen zu dem geben könnte, was der Kollege von Ipsen gerade ausgeführt hat.

Ich möchte ein paar Worte zur Indikation sagen. Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich aus unserer Sicht in den letzten beiden Jahren durch die Zulassung der Kombinationstherapien der Immuncheckpoint-Inhibitoren maßgeblich gewandelt. Doch obwohl diese verschiedenen Kombinationstherapien die Prognose für die Patienten schon deutlich verbessert haben, besteht weiterhin ein Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten signifikant verbessern. Nun haben wir mit Nivolumab plus Cabozantinib eine neue Kombinationstherapie aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit jeglichem Risikoprofil verfügbar. Beide Substanzen, wie wir vorhin schon gehört haben, Nivolumab und Cabozantinib, sind bereits bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms bekannt und etabliert.

Die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib hat in der Zulassungsstudie CheckMate 9ER die höchste bislang erreichte Krankheitskontrollrate von fast 90 Prozent gezeigt. Fast 10 Prozent der Patienten erreichten zudem eine komplette Remission. In der Studie CheckMate 9ER wurde Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib verglichen, wie wir eben schon gehört haben. Sunitinib war ebenfalls der Kontrollarm der Zulassungsstudien aller kürzlich zugelassenen Kombinationstherapien. In der CheckMate 9ER sehen wir eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. In der Gesamtpopulation, also über alle Risikoprofile hinweg, sehen wir eine Hazard Ratio von 0,66. Das bedeutet, das Risiko, zu versterben, wird durch die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib um fast 35 Prozent reduziert. Diese hervorragenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Krankheitskontrollrate werden durch die positiven Ergebnisse in der Symptomatik, im Gesundheitszustand und in der Lebensqualität weiter unterstützt.

Wir haben in unserem Dossier die verfügbare Evidenz vollumfänglich, das heißt gegenüber allen Optionen der aktuell festgesetzten zVT, über den Brückenkomparator Sunitinib in indirekten Vergleichen dargestellt. In diesen indirekten Vergleichen zeigt sich jeweils eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer, und zwar unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. Der Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität war ebenfalls vergleichbar. Gegenüber der zVT-Option Pembrolizumab plus Axitinib zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab plus Cabozantinib hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptome. Gegenüber Nivolumab plus Ipilimumab zeigte sich ein Vorteil in einer der drei relevanten Sicherheitskategorien, und bei den Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich vereinzelt Vor- oder Nachteile für Nivolumab plus Cabozantinib.

Zusammenfassend sehen wir im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib erhebliche Vorteile. Im indirekten Vergleich gegenüber den anderen Kombinationstherapien, die aktuell die zVT darstellen, zeigt sich auch aus unserer Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Möglichkeit der einleitenden Worte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einleitung. Herzlichen Dank auch noch einmal an Ipsen. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir lassen Sunitinib einmal außen vor. Die Kliniker haben in ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib in allen Risikogruppen zur Therapie der ersten Wahl gehört. Sie haben des Weiteren ausgeführt – das ist bei dem, was Frau Friedrich am Schluss gesagt hat, deutlich geworden –, dass eine Überlegenheit gegenüber den anderen noch in der Therapie befindlichen Kombinationstherapien kaum belegbar sei. Gibt es aus Ihrer Sicht dennoch bestimmte Patienten, bestimmte Patientengruppen, die im Vergleich zu den anderen verfügbaren Kombinationstherapien eher von der Kombination Nivolumab plus Cabozantinib profitieren können? Oder ist das im Prinzip beliebig austauschbar? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Gelegenheit. – Insgesamt haben wir eine Luxussituation. Aus klinischer Sicht ist das eine erfreuliche Luxussituation. Vielleicht ist es aus Sicht anderer eine unerfreuliche, weil dadurch nur über hohe Kosten zu reden ist. Andererseits können alle Patienten nur einmal behandelt werden. Insofern ist es für uns ein positiver Luxus, weil wir aussuchen können. Sie hatten Sunitinib gerade herausgenommen. Für uns ist das schon wichtig, weil, wenn man sich die Vergleichsarme der vier Studien anschaut, Sunitinib nicht in allen Studien gleich läuft. Das heißt, obwohl es große Studien sind, obwohl sie alle gut gepowert sind, scheint es offensichtlich doch eine kleine Unterschiedlichkeit in den Kollektiven zu geben. Das zeigt deutlich, dass die Indirektologie, die wir jetzt machen müssen, indem wir jeweils gegen den gleichen Komparator vier verschiedene Therapien vergleichen, immer eine Schwachstelle ist und damit nicht komplett übertragbar. Das heißt, wir können im Moment nicht sagen: A ist besser als B oder C oder D.

Zwei wichtige Punkte gibt es trotzdem bei den Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Das eine ist: In drei von den Kombinationen, die wir jetzt haben, haben wir einen Multikinase-Inhibitor, zweimal Axitinib und einmal Cabozantinib. Das hat seine eigenen Nebenwirkungen, zum Beispiel Hypertonie, während das einzelne andere Präparat, Nivolumab plus Ipilimumab, den Kinase-Inhibitor nicht drin hat, sondern zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren, was eine deutliche Steigerung von Immunnebenwirkungen haben kann. Insofern sehe ich aus klinischer Sicht, dass es für uns ein Vorteil ist, eine Wahl zu haben, wenn der Patient das eine oder andere nicht gut verträgt. Von meiner Seite aus würde ich mich zum jetzigen Zeitpunkt nicht so aus dem Fenster lehnen und sagen: Das eine oder andere ist grundsätzlich besser. Aber als Kliniker genießen wir, dass, wenn ein Patient auf ein Präparat nicht gut reagiert, wir eine Auswahl haben, ohne das Risiko einzugehen, die phantastischen Überlebenschancen damit zu torpedieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Bergmann, Herr Grimm, Ergänzungen dazu?

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich kann mich den Ausführungen von Herrn Wörmann nur anschließen. Ich glaube, indirekte Vergleiche sind hier sehr schwierig zu ziehen, da, wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat, die großen Studien wahrscheinlich unterschiedliche Kollektive haben oder in unterschiedlichen Areas durchgeführt worden sind, was manchmal die Compliance beeinflusst. Deswegen bin ich sehr vorsichtig, Vergleiche zu ziehen, was die Kombinationstherapien angeht. Im Verhältnis zu Sunitinib haben wir natürlich einen klaren Vorteil bei verschiedenen Parametern einschließlich der Gesamtüberlebenszeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bergmann. – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann mich dem nur anschließen. Wir haben keinen direkten Vergleich, insofern keine Evidenz. Es gibt für jede Kombination bestimmte Aspekte, wo man sagen kann: Da hat man zumindest die Wahrnehmung, dass das in Nuancen etwas besser ist. Das wurde hier gerade erwähnt. Das ist die hohe Krankheitskontrollrate. Mit den moderneren TKIs kommt noch eine Kombination; ich weiß nicht genau, wann, aber demnächst irgendwann. Da ist ein moderner TKI dabei. Diese beiden Kombinationen haben eine sehr hohe Krankheitskontrollrate. Aber ohne direkten Vergleich kann man nicht sagen, das eine oder andere ist besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe nur eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen zu dem dritten Datenschnitt, der mit der Stellungnahme eingereicht worden ist. Aus der Stellungnahme war für uns nicht ganz deutlich geworden, was der Anlass für diesen Datenschnitt war. Ist das jetzt der finale Datenschnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für Ipsen? – ich sehe keinen; fangen Sie einfach an zu reden. – Herr Wilke?

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich habe gar nicht gezuckt. Ich habe ganz bewusst nicht gezuckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Keiner?

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich versuche es einmal. Den dritten Datenschnitt haben wir in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Das ist korrekt. Ich habe es vergessen: Was war genau die Frage dahinter, Frau Nink?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das der finale sei oder ob er einfach so gesetzt war.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Mir ist kein weiterer bekannt; mir ist nicht bekannt, dass noch etwas zu erwarten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay?

Frau Nink: Mich hätte der Anlass interessiert. Ich habe das jetzt so verstanden: Das ist der finale Schnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Falls es nicht so sein sollte, Herr Wilke, schicken Sie uns eine Mail.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage an BMS. Es ist etwas inkonsistent, wie Sie die Daten aufgearbeitet haben. Ich hätte ganz gerne gewusst, warum Sie nicht für beide Fragestellungen die Patientenpopulationen aus den Studien tatsächlich entsprechend sortiert und ausgewertet haben. Was hat aus Ihrer Sicht dagegen gesprochen, der Anregung des IQWiG zu folgen, für die Fragestellung 2 eine Metaanalyse durchzuführen, nachdem man die Daten sortiert hätte? Da bin ich ein bisschen neugierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Was sagt BMS dazu?

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich übernehme die Frage sehr gerne. Es ist so, dass sowohl Nivolumab und Cabozantinib als auch Pembrolizumab und Axitinib für alle drei Risikoprofile zugelassen sind. Wir hatten für Pembrolizumab und Axitinib nur für die Gesamtpopulation die Daten zu Baseline. Das heißt, wir konnten nur für die Gesamtpopulation überprüfen, ob die Patientenpopulationen passen. Deswegen haben wir diese Daten gemeinsam ausgewertet. Gegenüber Nivolumab und Ipilimumab haben wir die Daten gegenüber den intermediären und Poor-Risk-Patienten, gegenüber Avelumab und Axitinib auch gegenüber den Poor-Risk-Patienten. Deswegen haben wir das für die Teilpopulation ausgewertet. Pembrolizumab plus Axitinib ist für alle zugelassen und ist für alle die zVT. Es war unsere Strategie, zu sagen: Das ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir können uns Patientenpopulationen anschauen, ob sie zusammenpassen, und haben die höchste Aussagesicherheit im indirekten Vergleich.

Zu der Metaanalyse müsste ich die Frage an das IQWiG stellen, wie sie sich das genau vorgestellt haben. Wenn wir eine Metaanalyse machen, haben wir immer noch das Problem, dass Avelumab und Axitinib nur für die Poor-Risk-Patienten die zVT ist. Das heißt, wir müssten verschiedene Risikoprofile zusammenfassen, und die 9ER-Studie würde in die Metaanalyse mehrfach eingehen. Das heißt, wir hätten da Verzerrungen und müssten mit Modellen justieren. Uns war nicht so ganz klar, was der Vorteil wäre, eine Metaanalyse zu machen. Vielleicht kann uns das IQWiG hier ein bisschen weiterhelfen. Deswegen haben wir auch nichts nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte das IQWiG dazu Stellung nehmen? Sie müssen es nicht. – Frau Nink.

Frau Nink: Man kann es jetzt sicherlich nicht im Detail diskutieren. Vielleicht ein, zwei kurze Anmerkungen dazu. Unsere Vorstellung an dieser Stelle war, dass man das gemäß den Fragestellungen aufteilt; so haben wir es auch beschrieben. Wenn man das in dieser Situation tut, entsprechend einmal die Daten für die Patientinnen und Patienten mit dem günstigen Risikoprofil und auf der anderen Seite die mit dem intermediären oder ungünstigen Profil, dann kann man das metaanalytisch betrachten. Da gehen auch keine Daten doppelt ein. Diesen Aspekt aus der Stellungnahme haben wir nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Replik, Frau Kupas, dann sind wir endgültig in einem Fachdiskurs. Machen Sie mir die Nutzenbewertung nicht kaputt. Ich bin glücklich gewesen, dass in beiden Dossiers so einigermaßen das Gleiche herauskam. – Wir führen die Diskussion jetzt trotzdem weiter. Frau Kupas, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke, Herr Hecken. – Genau da hingen auch wir gedanklich. Wenn wir das aufsplitten in Intermediate und Poor Risk: Für die eine zVT haben wir nur die Poor-Risk-Patienten. Das ist eine andere Gruppe als Intermediate und Poor Risk zusammen. Deswegen konnten wir die sowieso nicht hinzufügen. In den beiden anderen Vergleichen gegenüber

Pembrolizumab und Axitinib und auch gegenüber Nivolumab und Ipilimumab geht beides Mal die gleiche Studie ein. Das heißt, wenn ich da eine Metaanalyse mache, habe ich diese Studie in beiden Vergleichen drin oder in der Metaanalyse zweimal drin. Da hing ich gedanklich und habe den Mehrwert nicht gefunden. Deswegen haben wir es in der Stellungnahme nicht eingereicht. – Vielleicht können wir das irgendwann offline diskutieren; das fände ich ganz interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur deutlich unterstützen, dass das Verfahren für uns ein bisschen anstrengend ist. Sie haben es gerade angedeutet. Es ist schon schwierig für uns. In allen Leitlinien müssen wir beide Kombinationen gemeinsam betrachten. Das können wir gar nicht auseinanderdividieren. Insofern ist es für uns gut, dass wir mehr als eine Kombination haben; dann können wir komplett austauschen. Aber dieses Verfahren ist schon sehr arbeitslastig, ohne dass der Mehrgewinn so ganz deutlich erkennbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn man die Methodik auf die Spitze treibt, könnte es im Worst-Case-Szenario so etwas geben. Ich sage das deshalb, weil ich mir Gedanken über die Zukunft mache. Das kann ja irgendwann einmal passieren. Aber das wäre keinem mehr zu erklären. Ich habe überlegt, ob ich, wenn es Differenzen aufgrund der unterschiedlichen Dossiers gäbe, lose oder ob es eine Günstigkeitstheorie gibt, dass man sagt: Man wählt die günstigste Nutzenbewertung. – Es ist in der Tat so.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber der Arzt an sich hat eine Lösung dafür. Er nimmt einfach den Druck heraus. Wenn es in der Versorgung wirklich unterschiedliche Bewertungen gäbe, kann ich sicher sein, dass das nicht mehr verschrieben oder vertrieben wird. Das wäre als Drohung ganz hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Sie hatten mit Ihrer Frage Anlass zu dieser etwas am Thema vorbei gehenden, aber Grundsätzlichkeiten berührenden Diskussion gegeben. Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn BMS und das IQWiG die genauen Probleme intern klären und wir das irgendwann erfahren, ist es auch gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Pitura: Ich komme zurück zu der separaten Darstellung, die im Rahmen der Stellungnahme nicht vorgenommen wurde. Sie sagten gerade, dass für die Gesamtpopulation nur Daten zur Baseline vorlagen. Könnten Sie genauer erläutern, warum es nicht möglich war, das aufzusplitten? Denn im anderen Dossier von Cabozantinib ist die Aufspaltung vorgenommen worden. Vielleicht können Sie ein bisschen genauer erläutern, warum das nicht möglich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sehr gerne. – Natürlich lagen die Daten zum Gesamtüberleben und zu den anderen Endpunkten für die Teilpopulationen vor. Aber es lagen keine Daten für die Patientencharakteristika vor, sodass wir uns nicht anschauen konnten, ob auch in den Teilpopulationen die Patientencharakteristika so weit balanciert und so weit ähnlich sind, dass man einen indirekten Vergleich hätte rechnen können. Deswegen haben wir in unserem Dossier den indirekten Vergleich für die gesamte Population über alle Risikoprofile hinweg gerechnet, mit Daten zu Pembrolizumab und Axitinib, das zVT für alle Risikoprofile ist und wir selber auch für alle Risikoprofile zugelassen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

(Frau Pitura: Okay, danke schön!)

Danke. – Weitere Fragen? – Keine. Möchten die pharmazeutischen Unternehmer getrennt kurz das zusammenfassen, was Sie eingangs schon gesagt haben? – Ich gebe Ihnen die Möglichkeit. Fangen wir mit Ipsen an.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr verehrte Damen und Herren! Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die recht kurze, aber intensive Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, dass wir den großen patientenrelevanten Mehrwert und den hohen Stellenwert von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms darlegen konnten. Wie eingangs erwähnt, zeigen sich in der Gesamtschau deutliche Vorteile gegenüber dem direkten Komparator Sunitinib und numerische, teils sogar statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zVT Pembrolizumab plus Axitinib. Wir sind daher überzeugt, dass die Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab einen deutlichen Mehrwert im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann kommt BMS.

Frau Friedrich (BMS): Vielen Dank. – Ich glaube, aus unserer Sicht können wir es so zusammenfassen, dass wir seitens BMS in unserem Dossier alle verfügbare Evidenz, das heißt sowohl im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib wie auch im indirekten Vergleich über alle zVT-Optionen in den jeweiligen Teilpopulationen, für die die Komparatoren die zVT sind, dargelegt haben, somit vollumfänglich alle Evidenz auf den Tisch gelegt haben. Auf Basis dieser liegt aus unserer Sicht ein geeigneter Datensatz vor, um den Zusatznutzen von der Kombination aus Nivolumab und Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten. Auch wir sehen, wie wir jetzt schon mehrmals betont haben, erhebliche Vorteile gegenüber dem Studienkomparator Sunitinib und im indirekten Vergleich gegenüber den anderen Kombinationstherapien einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich, danke schön, Herr Eitel, danke an die Kliniker, Herrn Bergmann, Herrn Wörmann, Herrn Grimm. Es ist keine Missachtung der Kombination, wenn wir nicht eine Stunde lang Fragen gestellt haben. Ganz klar gibt es gegenüber Sunitinib einen deutlichen Vorteil. Was sich gegenüber den derzeit gebräuchlichen Kombinationstherapien am Ende ergibt, bleibt den weiteren Beratungen vorbehalten. Darüber haben wir eben mit den Klinikern gesprochen.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herr Wörmann hat zu Recht angemerkt, dass das wirklich eine blöde Situation ist. Ich verstehe das Wettbewerbsrecht, ich verstehe das Kartellrecht. Die müssen zweimal durch den Zulassungsprozess gehen. Aber mit Spiegeldossiers bei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmern umzugehen und jeden zu verpflichten, ohne Wissen, was der andere macht, das Dossier vorzulegen, das ist im Augenblick noch beherrschbar, aber es kann auch anders kommen, wo man unterschiedliche Dossiers hat. Darüber werden wir uns Gedanken machen müssen.

Ich bedanke mich jedenfalls bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir sehen uns – Herr Grimm, Herr Bergmann und Herr Wörmann sowie die beiden pUs sind ständige Gäste hier im Haus – wahrscheinlich in zwei, spätestens in vier Wochen wieder.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:11 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-204 Nivolumab

Stand: September 2020

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

Nivolumab

[in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

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

- Avelumab: Beschluss vom 15. Mai 2020
- Pembrolizumab: Beschluss vom 15. Mai 2020
- Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

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):

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

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Nivolumab ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.
Monoklonale Antikörper	
Avelumab L01XC31 Bavencio®	Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).
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 (siehe Abschnitt 5.1).
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 (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u> KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYX™	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell carcinoma</i> , RCC): - bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pazopanib L01XE11 Votrient®	<p><u>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i> – RCC)</u></p> <p>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</p>
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	<p><u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u></p> <p>SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.</p>
Tivozanib L01XE34 Fotivda®	<p>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.</p>
mTOR-Inhibitoren	
Temsirolimus L01XE09 Torisel®	<p><u>Nierenzellkarzinom</u></p> <p>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 (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Zytokine	
Aldesleukin L03AC01 PROLEUKIN® S	<p>Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.</p> <p>Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr - Metastatischer Befall in mehr als einem Organ - Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. <p>Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.</p>
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-204 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. September 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- α	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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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- α .

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

- 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- α 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- α , 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- α 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. ³⁰	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/low
#1	Motzer et al. ³¹	L/U	H/L	L/L	L/L/H/L	L	H	
#2	Hudes et al. ³⁰	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/n.e.a.
#3	Escudier et al. ²⁹	L/L	L/L	L/L	L/L/L/U	L	H	Low/moderate/n.e.a.
#3	Rini et al. ³⁵	L/U	H/L	H/L	L/L/U/U	L	H	
#4	Negrier et al. ³⁴	L/L	H/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Amato et al. ²⁸	U/U	L/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Rini et al. ³⁶	U/L	H/L	L/L	L/L/L/U	L	L	
#6	Motzer et al. ³²	L/L	H/L	H/L	L/LH/L	L	H	Moderate/moderate/moderate
#7	Motzer et al. ³³	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- α alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- α vs. temsirolimus; IFN- α vs. sunitinib.

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

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

#4: Interferon- α plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- α + 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. ³⁰ ; Motzer et al. ³¹	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. ³⁰	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. ²⁹ ; Rini et al. ³⁵	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. ³⁴	n.r.	0.37 [0.13; 1.08] indiff	1.18 [0.85; 1.62] indiff	Data not available
#5	Amato et al. ²⁸ ; Rini et al. ³⁶	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. ³²	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. ³³	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- α alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- α vs. temsirolimus; IFN- α vs. sunitinib.

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

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

#4: Interferon- α plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- α + 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- α 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
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	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 A	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	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 klarzelliges Nierenzellkarzinoms

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

Hintergrund

- [...] Die meisten retrospektiven Studien zeigten unter Anwendung von IL-2 oder IFN- α 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- α zeigte sich im Median eine Überlebenszeitverlängerung von 4,8 Monaten. Hierin liegt die Wahl des IFN- α als Vergleichsarm in den frühen Studien zur zielgerichteten molekularen Therapie begründet.
- Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigten überdies, dass die systemische Therapie mittels IFN- α 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
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 A	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [303]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

- Die in Deutschland am häufigsten angewandten Therapieschemata unter Einbeziehung von IL-2 (s.c.), IFN- α (s.c.) und 5-FU (i.v.) bzw. IFN- α (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- α /IL-2/5-FU) mit der einer IFN- α -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- α 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- α - 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 zum Hintergrundtext	Neu 2020
EK	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 zum Hintergrundtext	Neu 2020
EK	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC* Risiko (günstig, intermediär oder schlecht) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung zum Hintergrundtext	NEU 2020
Empfehlungsgrad A	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence 1-	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 zum Hintergrundtext	NEU 2020
Empfehlungsgrad B	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence 1-	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 zum Hintergrundtext	NEU 2020
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence 1-	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 A	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 1++	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	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 1-	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 <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad 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 1-	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 <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad 0	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 1+	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 <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad 0	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temezirolimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden. (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1+	Literatur: [286, 323]	
	Konsens	

286. Hudes, G., et al., Temezirolimus, 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 ⁹
Ipilimumab (CTLA4 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigem Risiko, in Kombination mit Nivolumab	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹⁰
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 ¹⁰ Nach Temezirolimus: Zusatznutzen ist nicht belegt ¹¹
Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹¹

⁸ Beschluß G-BA vom 19.04.18

⁹ Beschluß G-BA vom 19.04.18

¹⁰ Beschluß G-BA vom 20.10.16

¹¹ 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 (≥ 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) ≥ 1 , JAVELIN Renal 101 und CheckMate 214 nach der Tumorerflächenexpression (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 ≥ 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 Tumorsprechens 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 \geq 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

Recommendation	Strength rating
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

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

Summary of evidence	LE
Interferon- α 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

Recommendations	Strength rating
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 ^a

^a 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- α . Overall survival was greater in patients treated with sunitinib (26.4 months) vs. INF- α (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

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
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

	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
Strong	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>).
Weak	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"> Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma. 	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> Monotherapy with IFN-α or high-dose bolus IL-2 is not routinely be recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients. 	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma. 	Strong	Low
<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab + IFN-α 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> 	Strong	Moderate
<ul style="list-style-type: none"> Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients. 	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.¹¹¹ 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. ¹¹¹

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, Bushmakina 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- α 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- α 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 α 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- α . *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 α 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- α 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 α , 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- α . *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 α 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 α -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- α 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 α -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- α or interferon- α 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
 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.
 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.
 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

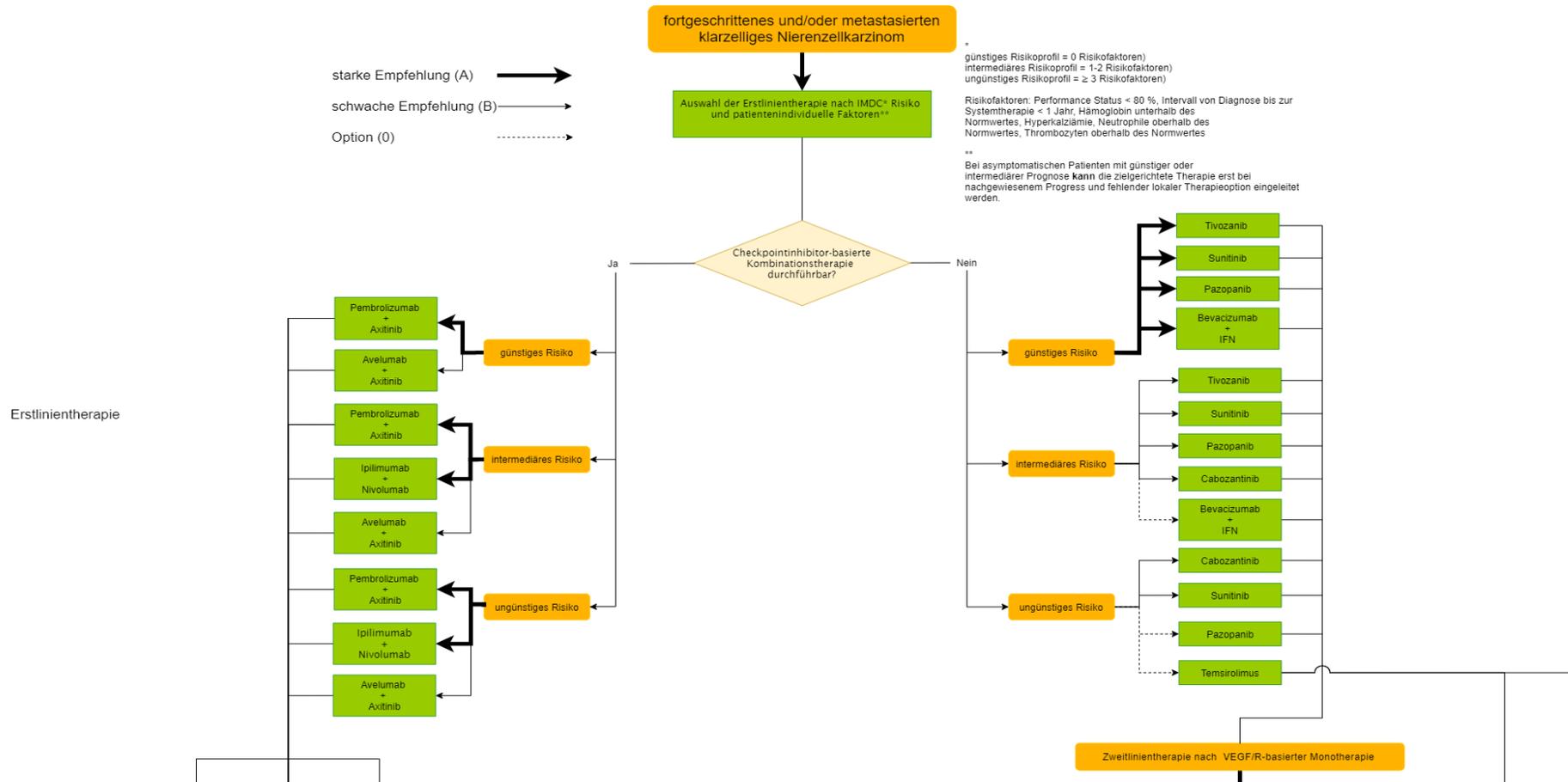


Abbildung 1: 7.7. Flowchart zur Systemtherapie des klarzelliges Nierenzellkarzinom [11]

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
Sorafenib vs IFN								
PFS HR (95% CI)=0.88 (0.61-1.27); p=0.50 Escudier 2009a ⁷¹	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
ORR (%) 5.2 vs 9.7; ns Escudier 2009a ⁷¹	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
Sunitinib vs IFN								
PFS HR (95% CI)=0.54 (0.45-.64); p<0.001 SUTENT ⁷²	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
OS HR (95% CI)=0.82 (0.67-1.00); p=0.049 SUTENT ⁷²	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
ORR (%) 31 vs 6; p<0.05 SUTENT ⁷²	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
Temsirolimus vs IFN								
Median progression free survival in months (95% CI) Temsirolimus 5.5 (3.9-7.0) vs IFN 3.1 (2.2-3.8) p <0.05 Hudes 2007 ⁷³	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
OS HR (95% CI)= 0.73 (0.58-0.92); p=0.008 Hudes 2007 ⁷³	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
ORR (%) IFN 4.8 (1.9-7.8) vs Temsirolimus 8.6 (4.8-12.4) Hudes 2007 ⁷³	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
Bevacizumab + IFN vs Placebo + IFN								
PFS HR (95% CI)=0.66 (0.57-0.77); p<0.00001, I ² =37% AVOREN ⁷⁴ , Rini 2004 ⁷⁵	2 RCT	0	0	0	0	0		High
OS HR (95% CI) = 0.86 (0.76-0.97); p=0.01, I ² =0% AVOREN ⁷⁴ , Rini 2004 ⁷⁵	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
Pazopanib vs Sunitinib								
PFS HR (95% CI): 1.05 (0.90-1.22) Motzer 2013b ⁵⁵	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
OS HR (95%) 0.91 (0.76-1.08) Motzer 2013b ⁵⁵	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
ORR Pazopanib 31% vs sunitinib 25%, p=0.03 Motzer 2013b ⁵⁵	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
Axitinib vs Sorafenib								
PFS HR (95% CI) 0.77 (0.56-1.05), one-sided p=0.038 Hutson 2013 ⁵⁹	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
ORR RR (95% CI) 2.21 (1.31-3.75), one-sided p=0.0006 Hutson 2013 ⁵⁹	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
Sorafenib + IFN vs Sorafenib								
PFS HR (95% CI)=0.85 (0.51-1.42); p=0.53 Jonasch 2010 ⁷⁶	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
OS 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 ⁷⁶	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
Sorafenib + IL-2 vs Sorafenib								
1-year PFS Sorafenib + IL-2: 30% (20.2-44.6) vs Sorafenib: 22.5% (21.5-45.1) ROSORC ^{77,78}	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment 2. Only one study	Very low
2-year PFS	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 ^{77,78}							2. Only one study	
5-year OS Sorafenib + IL-2: 26.3% (CI 15.9-43.5) vs Sorafenib: 23.1% (CI 13.2-40.5) ROSORC ^{77,78}	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
Bevacizumab + Erlotinib vs Bevacizumab								
PFS 9.9 vs 8.5 months; p=0.58 Bukowski 2007a ⁷⁹	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
OS 20 months vs not reached; p= 0.16 Bukowski 2007a ⁷⁹	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. median OS not reached in control group	Low
Bevacizumab + temsirolimus vs sunitinib								
PFS At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) Sunitinib: 35.7% (CI 21.2-50.2) TORAVA ⁸⁰	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
Sorafenib + AMG 386 vs Sorafenib								
PFS HR: 0.88 (95% CI, 0.60-1.30; p=0.52) Rini 2012 ⁵³	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
ORR % (95% CI) Mean difference Comparison with placebo: arm high dose (-6.9 to 30.8), arm low dose (-7.5 to 30.0) Rini 2012 ⁵³	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
Bevacizumab + temsirolimus vs Bevacizumab + IFN								
PFS At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) vs IFN: 61.0% (CI 46.0-75.9) TORAVA ⁸⁰	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. only one study	Moderate
Temsirolimus + Bevacizumab vs IFN + Bevacizumab								
PFS HR (95%CI): 1.1 (0.9 – 1.3), p=0.8 INTORACT ⁵⁷	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
OS HR (95%CI): 1.0 (0.9 – 1.3), p=0.6 INTORACT ⁵⁷	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
ORR RR _{adjusted} (95% CI): 1.0 (0.8-1.3), p=1.0 INTORACT ⁵⁷	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-204

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen? 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 valide Daten aus der Versorgungspraxis zum sequenziellen Einsatz der Kombinations- und Monotherapien verfügbar wären.

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen
<u>Fragestellung</u> Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen. Eine Differenzierung nach Risikokonstellation liegt nicht vor.
<u>Stand des Wissens</u> 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 in 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 2) 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: <ul style="list-style-type: none">• Karnofsky Performance Status < 80 %• Zeit seit Erstdiagnose bis zum Beginn einer Systemtherapie < 1 Jahr• Erniedrigter Hämoglobinwert• Erhöhtes korrigiertes Serumcalcium• Neutrophilie

Kontakt Daten			
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)			
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)			
Indikation gemäß Beratungsantrag			
Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen			
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombophilie <p>Die 3 in 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.</p>			
Tabelle 2: Zusatznutzen Kombinationstherapien in der Erstlinie laut G-BA Beschluss			
Kombination	IMDC-Risikogruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Nivolumab + Ipilimumab	intermediär	beträchtlich	Hinweis
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
Pembrolizumab + Axitinib	günstig + intermediär	beträchtlich	Anhaltspunkt
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
Avelumab + Axitinib	günstig + intermediär	nicht belegt	
	ungünstig	beträchtlich	Anhaltspunkt
Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, insbesondere in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, unterscheidet sich in den verschiedenen Risikogruppen nach dem IMDC-Score. Ein Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt [2].			

Kontaktadressen

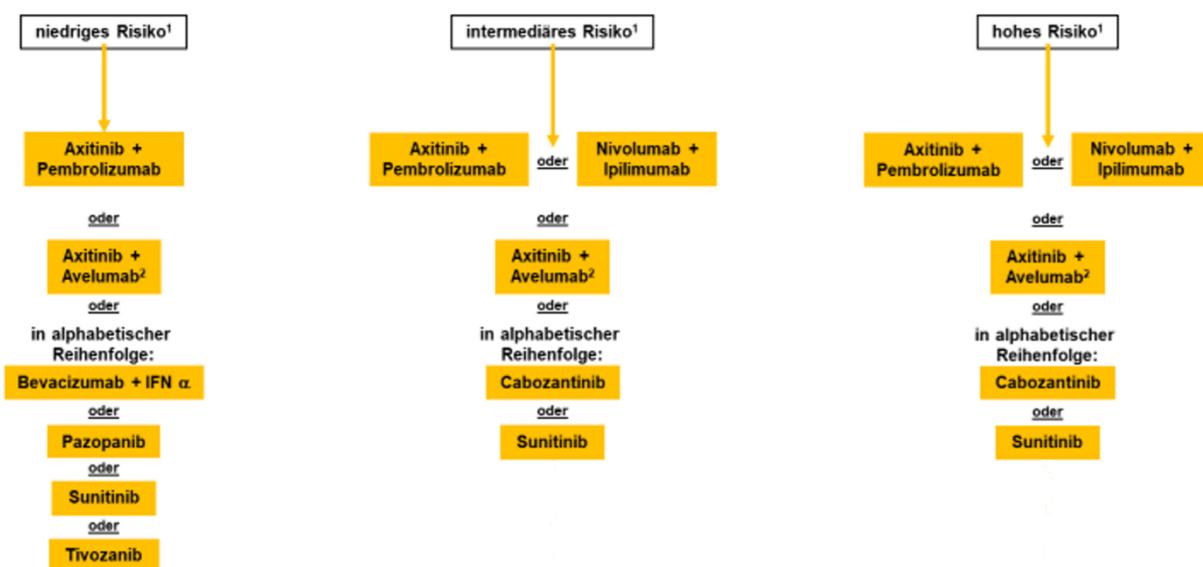
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms



1 Risikoscores nach IMDC

2 OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur für Patienten mit hohem Risiko gezeigt

Bei intermediärer und ungünstiger Prognose sind nach aktuellen Leitlinienempfehlungen und G-BA Bewertung sowohl Nivolumab plus Ipilimumab [5] als auch Pembrolizumab plus Axitinib [6] als Standardtherapie anzusehen, bei ungünstiger Prognose auch Avelumab plus Axitinib [7]. Nur bei Kontraindikationen gegen eine Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor sollte hier ein Tyrosinkinase-Inhibitor eingesetzt werden. In der aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom (die im September 2020 publiziert werden wird [3]) wird die bereits erwähnte Unterscheidung zwischen Axitinib + Pembrolizumab (Grad A) und Axitinib + Avelumab (Grad B) vorgenommen. Außerdem erfolgt neben Cabozantinib [8, 9] und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Tivozanib (jeweils Grad B) und Bevacizumab + IFN α Grad 0) bei intermediärem Risiko bzw. neben Cabozantinib und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Temsirolimus (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 Ansprechraten (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

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen

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 wird [3]) wird 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.

Bei der Therapieentscheidung sind neben den IMDC-Kriterien 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 Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, 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>

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html
4. 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
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
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
8. 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
9. 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
10. 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