



IQWiG-Berichte – Nr. 1327

Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-160
Version: 1.0
Stand: 05.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-160

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- C. F. Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Tatjana Hermanns
- Wiebke Hoffman-Eßer
- Deborah Ingenhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Matthias Maiworm
- Anja Schwalm
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Lenvatinib, Pembrolizumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT02811861, NCT02853331

Keywords

Lenvatinib, Pembrolizumab, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT02811861, NCT02853331

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.3.2.1 Studiendesign.....	12
2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	20
2.3.2.3 Datenschnitte	22
2.3.2.4 Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CLEAR und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar	23
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	26
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	26
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	26
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	30
3.2.1 Behandlungsdauer	31
3.2.2 Verbrauch	32
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	34
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	34
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	35
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5	Literatur	41
Anhang A	Suchstrategien.....	47
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab.....	3
Tabelle 3: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib	21
Tabelle 9: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 10: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	36

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib.....	11
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pUs zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American-Joint-Committee-on-Cancer [AJCC]-Klassifikation
EMA	European medicines agency (europäische Arzneimittelagentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky-Performance-Status
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrate)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Lenvatinib + Pembrolizumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er auch die vom G-BA benannten Optionen und wählt für beide Fragestellungen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Abweichend von der Festlegung des G-BA gibt er jedoch

Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab + Axitinib sowie Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib + Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation unabhängig vom Risikoprofil an. Insbesondere Sunitinib nehme aus Sicht des pU einen besonderen Stellenwert als zweckmäßige Vergleichstherapie ein. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA adäquat begründen. Zu Sunitinib ist darüber hinaus anzumerken, dass die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gezeigt haben. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann. Die Abweichung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da er den von ihm vorgelegten Vergleich gegenüber Sunitinib nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. eines höheren oder geringeren Schadens heranzieht. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA getrennt nach Fragestellung durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Sunitinib mit der Studie CLEAR auf der Seite von Lenvatinib + Pembrolizumab und der Studie KEYNOTE 426 auf der Seite Pembrolizumab + Axitinib vor.

Studie CLEAR

Die Studie CLEAR ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab sowie Lenvatinib + Everolimus mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS) < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1069 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (N = 357) oder Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) oder Sunitinib (N = 357) zufällig zugeteilt. Der Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

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

Relevante Teilpopulationen der Studie CLEAR

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit günstigem Risikoprofil gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium (IMDC)-Score 0 der Studie CLEAR relevant. 110 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 124 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein günstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem (IMDC-Score ≥ 3) Risikoprofil der Studie CLEAR relevant. 243 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 229 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Studie KEYNOTE 426

Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer [AJCC]-Klassifikation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mehr als 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (KPS ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem KPS < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) oder Sunitinib (N = 429) zufällig zugeteilt.

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Relevante Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 426

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 138 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 131 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Für Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC 1 bis 2) oder ungünstigen Risikoprofil (IMDC ≥ 3) der Studie KEYNOTE 426 relevant.

Dies sind 294 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 298 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Datenschnitte

Die Studie CLEAR ist noch laufend. Bisher wurden insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt. Der pU legt zu der Studie CLEAR in Modul 4 B jedoch hauptsächlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossiervorlage für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Auf die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts kann nur verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist.

Die Studie KEYNOTE 426 ist noch laufend. Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum 2. und 3. Datenschnitt vor. Er greift diesbezüglich auf die veröffentlichten Daten aus den bereits in der vorliegenden Indikation erfolgten Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab aus 2019 und zu Cabozantinib aus 2021 sowie der Publikation Powles 2020 zurück.

Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CLEAR und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar

Die Ähnlichkeitsprüfung sollte anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden. Es liegen jedoch weder für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) noch für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) Daten zu den Patientencharakteristika, den Behandlungs- und Beobachtungsdauern, sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien vor. Es lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Unabhängig davon ließen sich, weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2, aus dem indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Aussagen zum Zusatznutzen treffen. So wäre, selbst bei Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426, lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben auswertbar. Betrachtet man die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Pembrolizumab und Pembrolizumab + Axitinib für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil) oder die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil).

Ergebnisse

Für die Bewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab.

Tabelle 3: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er auch die vom G-BA benannten Optionen und wählt für beide Fragestellungen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Abweichend von der Festlegung des G-BA gibt er jedoch Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab + Axitinib sowie Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib + Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation unabhängig vom Risikoprofil an. Insbesondere Sunitinib nehme aus Sicht des pU einen besonderen Stellenwert als zweckmäßige Vergleichstherapie ein. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA adäquat begründen. Zu Sunitinib ist darüber hinaus anzumerken, dass die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gezeigt haben [3-5]. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine

Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann [6]. Die Abweichung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da er den von ihm vorgelegten Vergleich gegenüber Sunitinib nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. eines höheren oder geringeren Schadens heranzieht. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA getrennt nach Fragestellung durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lenvatinib + Pembrolizumab (Stand zum 16.09.2021)
- bibliografische Recherchen zu Lenvatinib + Pembrolizumab (letzte Suche am 16.09.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lenvatinib + Pembrolizumab (letzte Suche am 16.09.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Lenvatinib + Pembrolizumab (letzte Suche am 30.09.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.01.2022),
Suchstrategien siehe Anhang A

Die Suche zu Pembrolizumab umfasste sowohl die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten von Lenvatinib + Pembrolizumab als auch aufseiten der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab + Axitinib. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen

Vergleichstherapie identifiziert. Auch der pU identifiziert keine direkt vergleichende RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei er bei seiner Selektion ausschließlich Studien gegenüber Pembrolizumab + Axitinib berücksichtigt.

Der pU legt jedoch zur Darstellung des medizinischen Nutzens die Studie CLEAR, in der Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib verglichen wird, vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Studie CLEAR lediglich für den indirekten Vergleich relevant und wird daher im Folgenden ausschließlich in dem Kontext des indirekten Vergleichs betrachtet.

Indirekter Vergleich

Da der pU keine RCT gegenüber Pembrolizumab + Axitinib identifiziert, sucht er nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich. Hierbei sucht er zunächst nach RCTs mit der zu bewertenden Intervention Lenvatinib + Pembrolizumab und identifiziert 1 relevante RCT zum Vergleich gegenüber Sunitinib:

- CLEAR (vom pU Studie 307 genannt): Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib

Der pU führt für den indirekten Vergleich eine Informationsbeschaffung zu Studien mit Pembrolizumab + Axitinib und dem Brückenkompator Sunitinib durch. Die Beschränkung auf Sunitinib als Brückenkompator ist sachgerecht, da in der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante RCT mit Lenvatinib + Pembrolizumab und somit kein weiterer relevanter Brückenkompator für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU für Pembrolizumab + Axitinib die folgende Studie:

- KEYNOTE 426: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib						
E7080-G000-307 oder KEYNOTE 581 (CLEAR ^d)	ja	ja	nein	ja [7,8]	ja [9-11]	ja [12,13]
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
MK-3475-426 (KEYNOTE 426 ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [14-17]	ja [18-22]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. Der pU verwendet für die Studie E7080-G000-307 die Kurzbezeichnung Studie 307.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU für den indirekten Vergleich überein.

Die Studie KEYNOTE 426 wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Axitinib (A19-99) sowie im Rahmen eines indirekten Vergleichs in der Nutzenbewertung zu Cabozantinib + Nivolumab (A21-49) vorgelegt und bewertet [23,24].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

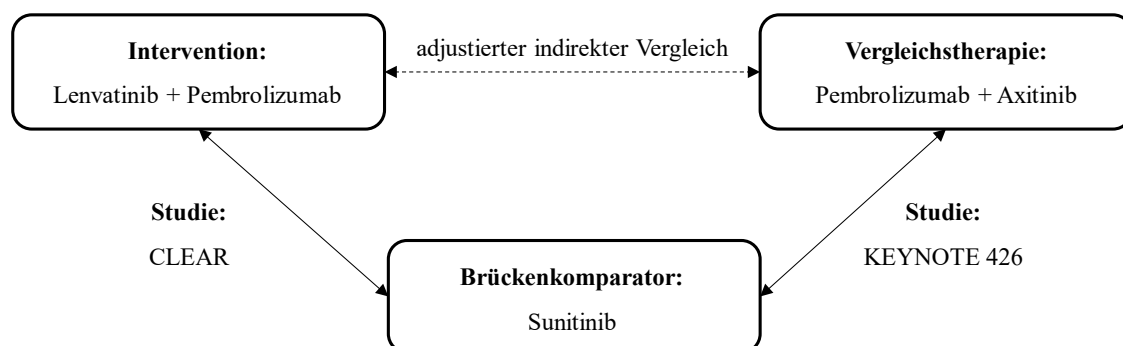


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib						
CLEAR	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ^b und Karnofsky Performance Status ≥ 70 %	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) Lenvatinib + Everolimus (N = 357) ^c Sunitinib (N = 357) davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1^d:</u> Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 110) Sunitinib (n = 124) <u>Fragestellung 2^e:</u> Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 243) Sunitinib (n = 229)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheits- progression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientin oder des Patienten; Pembrolizumab durfte maximal 35 Zyklen (2 Jahre) verabreicht werden ^f Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	181 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Schweiz, Russland, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 10/2016–laufend <u>Datenschnitte:</u> 06.12.2018 ^h 15.11.2019 ⁱ 28.08.2020 ^j 31.03.2021 ^k	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
KEYNOTE 426	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom ¹ , (AJCC-Stadium IV) und Karnofsky Performance Status ≥ 70 %	Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) Sunitinib (N = 429) davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1^d</u> : Pembrolizumab + Axitinib (n = 138) Sunitinib (n = 131) <u>Fragestellung 2^e</u> : Pembrolizumab + Axitinib (n = 294) Sunitinib (n = 298)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheits- progression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientin oder des Patienten; Pembrolizumab durfte maximal 35 Zyklen (2 Jahre) verabreicht werden ^m Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	129 Zentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechischen, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2016–laufend <u>Datenschnitte</u> : 24.08.2018 ⁿ 02.01.2019 ^o 06.01.2020 ^p	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. histologisch oder zytologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit einer klarzelligen Komponente</p> <p>c. Der Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</p> <p>f. Bei komplettem Ansprechen konnte die Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen beendet werden. Eine Behandlung über die Krankheitsprogression (festgestellt mittels RECIST 1.1) hinaus war möglich, solange die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt eine gute Verträglichkeit und einen klinischen Nutzen für die Patientin oder den Patienten sah.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. präspezifizierte ORR und DOR Interimsanalyse der ersten 88 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm mit einer medianen Beobachtungszeit von 12 Monaten und einer minimalen Beobachtungszeit der DOR von 6 Monaten</p> <p>i. präspezifizierte Interimsanalyse ca. 4 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten und etwa 310 PFS-Ereignissen in den Lenvatinib + Pembrolizumab- und Sunitinib-Armen</p> <p>j. präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben und finale Analyse zum primären Endpunkt PFS mit dem Erreichen von 388 PFS-Ereignissen pro Vergleich</p> <p>k. Auswertung zum Gesamtüberleben für Zulassungsverfahren</p> <p>l. histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom mit einer klarzelligen Komponente einschließlich sarkomatoider Merkmale</p> <p>m. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen konnte die Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen beendet werden. Nach Ende der Behandlung mit Pembrolizumab (bei vollständigem Ansprechen oder nach 35 Zyklen), konnten die Patientinnen und Patienten, nach darauffolgender bestätigter Progression, Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wiederaufnehmen („second course phase“).</p> <p>n. präspezifizierte Interimsanalyse, vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem mindestens 305 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und alle Patientinnen und Patienten mindestens 7 Monate nach der Randomisierung nachbeobachtet worden sind</p> <p>o. auf Anforderung der EMA</p> <p>p. präspezifizierte Interimsanalyse, vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 74 % der endgültigen erforderlichen Ereignisse des Endpunkts Gesamtüberleben (oder 299 Todesfälle) aufgetreten sind</p>						
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DOR: Ansprechdauer; EMA: europäische Arzneimittelagentur; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrage; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib		
CLEAR	Lenvatinib 20 mg/Tag, oral + Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen, i. v.	Sunitinib 50 mg/Tag, oral Zyklusdauer: 6 Wochen (4 Wochen Therapie, anschließend 2 Wochen Einnahmepause)
Dosisanpassungen		
Pembrolizumab:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 12 Wochen aufgrund von Toxizität erlaubt^a 		
Lenvatinib:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechung oder 3-schrittige Dosisreduktion bis zur Minimaldosis von 8 mg/Tag aufgrund von Toxizität erlaubt; keine Reeskalation erlaubt 		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechung oder 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität in 12,5 mg Schritten bis zur Minimaldosis von 25 mg erlaubt; keine Reeskalation erlaubt. ▪ Dosisreduktionen bzw. -eskalationen möglich, wenn ein CYP3A4-Inhibitor bzw. Induktor nötig ist 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie ≤ 21 Tage vor Randomisierung^b ▪ systemische Therapie gegen das Nierenzellkarzinom inklusive VEGF-gerichtete Therapie ▪ Prüfpräparate ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ immunsuppressive Medikamente ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate oder Denosumab ▪ palliative Strahlentherapie bei bis zu 2 schmerzhaften, präexistenten Knochenmetastasen ▪ Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen (durch Pembrolizumab) im Interventionsarm (Antihistaminika, Antipyretika) 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien (z. B. Chemotherapie, TKI, Strahlentherapie [außer palliativ], operative Resektion und Debulking, Immuntherapie) ▪ nur Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm: systemische Glukokortikoide (außer zur prophylaktischen Therapie allergischer Reaktionen und zur Behandlung von immunvermittelten UEs) ▪ andere Prüfpräparate 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
KEYNOTE 426	<p>Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen, i. v. + Axitinib 5 mg, oral, 2-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen</p> <p>Pembrolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 12 Wochen aufgrund von Toxizität erlaubt^a <p>Axitinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn keine UEs (> CTCAE-Grad 2) auftreten, Dosiserhöhung nach 6 Wochen auf 7 mg und nach weiteren 6 Wochen auf 10 mg möglich ▪ 2 Dosisreduktionen erlaubt^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 mg, 2-mal täglich ▫ 2 mg, 2-mal täglich ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 3 Wochen aufgrund von Toxizität erlaubt 	<p>Sunitinib 50 mg/Tag, oral</p> <p>Zyklusdauer: 6 Wochen (4 Wochen Therapie, anschließend 2 Wochen Einnahmepause)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechung oder 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität in 12,5-mg-Schritten bis zur Minimaldosis von 25 mg erlaubt^c, anschließende Reeskalation ebenfalls in 12,5-mg-Schritten ▪ Dosisreduktionen bzw.-eskalationen möglich, wenn ein CYP3A4-Inhibitor bzw. Induktor nötig ist
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie mit VEGF / VEGFR oder mTOR- gerichteten Wirkstoffen > 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2 oder andere immunregulatorische Rezeptoren / Mechanismen ▪ systemische Therapie gegen das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom oder innerhalb der letzten 2 Jahre bei aktiven Autoimmunerkrankungen ▪ große Operationen ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ immunsuppressive Medikamente ≤ 7 Tage vor Randomisierung^d ▪ starke CYP3A4 / 5-Inhibitoren oder -Induktoren ≤ 7 Tage vor Randomisierung 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate oder RANK-L-Inhibitoren (wenn > 2 Wochen vor Randomisierung gestartet) ▪ Prämedikation aufgrund infusionsbedingter Reaktionen (durch Pembrolizumab) im Interventionsarm (Antihistaminikum, Analgetikum) ▪ symptomatische Bestrahlungen von Einzelläsionen oder des Gehirns nach Rücksprache mit dem Sponsor 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungen, die auch als Vorbehandlung nicht erlaubt waren ▪ jegliche systemische Krebstherapie ▪ nur Sunitinib-Arm: Antiarrhythmika ▪ nur Pembrolizumab + Axitinib-Arm: systemische Glukokortikoide (außer zur prophylaktischen Therapie allergischer Reaktionen und zur Behandlung von UEs) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
a. Eine erforderliche längere Unterbrechung führte zum dauerhaften Absetzen des Wirkstoffs. b. Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen war erlaubt, wenn sie 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation abgeschlossen war. c. Eine erforderliche weitere Dosisreduktion führte zum dauerhaften Absetzen des Wirkstoffs. d. Ausnahme: bei Metastasen im ZNS		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed cell death Protein 1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB-Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor; ZNS: zentrales Nervensystem		

Studie CLEAR

Die Studie CLEAR ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab sowie Lenvatinib + Everolimus mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS) < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1069 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (N = 357) oder Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) oder Sunitinib (N = 357) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Westeuropa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und Risikogruppe gemäß Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstig vs. intermediär vs. ungünstig). Der Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab und Sunitinib erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [25-27].

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

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

Arm) Patientinnen und Patienten diese maximale Therapiedauer mit Pembrolizumab erreicht. Angaben zum letzten Datenschnitt (31.03.2021) sind den vom pU vorgelegten Unterlagen nicht zu entnehmen.

Ein Wechsel auf die Behandlung eines anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Angaben zu Folgetherapien legt der pU für die relevanten Teilpopulationen aber nicht vor.

Relevante Teilpopulationen der Studie CLEAR

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation heran. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass das Merkmal International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte sei und bezieht sich diesbezüglich auf die vom ihm vorgelegten Ergebnisse der Studie CLEAR zum direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib. Subgruppenanalysen auf Basis des indirekten Vergleichs legt der pU nicht vor. Aus Sicht des pU seien somit die Ergebnisse zur Gesamtpopulation auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Die Argumentation des pU zur Zusammenfassung der Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen ist nicht stichhaltig. Eine fehlende relevante Effektmodifikation für das Merkmal IMDC-Risikoscore ist kein hinreichender Grund die Populationen zusammenzufassen. Unabhängig davon ist anzumerken, dass der pU 2 Subgruppenanalysen zum IMDC-Risikoscore für den Vergleich Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib vorlegt. Für das Merkmal IMDC-Risikoscore (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich unter anderem eine statistisch signifikante Interaktion für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für das Merkmal IMDC-Risikoscore Gruppierung (günstig vs. intermediär und ungünstig) zeigt sich keine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für die Nutzenbewertung sind die vom G-BA definierten Teilpopulationen gemäß den beiden Fragestellungen relevant.

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie CLEAR relevant. Der IMDC-Score wurde neben dem MSKCC-Score zu Studienbeginn erhoben. 110 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 124 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein günstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem (IMDC-Score ≥ 3) Risikoprofil der Studie CLEAR relevant. 243 Patientinnen und

Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 229 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zu den beiden relevanten Teilpopulationen vor, diese können jedoch in der vorliegenden Situation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Studie KEYNOTE 426

Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer [AJCC]-Klassifikation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mehr als 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (KPS \geq 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem KPS $<$ 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) oder Sunitinib (N = 429) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn.

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [26-28].

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientin oder des Patienten behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm war durch die maximale Anzahl der erlaubten 35 Behandlungszyklen (etwa 2 Jahre) mit Pembrolizumab beschränkt.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Angaben zu Folgetherapien legt der pU für die relevanten Teilpopulationen aber nicht vor.

Relevante Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 426

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 138 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 131 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Für Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC 1 bis 2) oder ungünstigen Risikoprofil ($\text{IMDC} \geq 3$) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 294 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 298 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zu den beiden relevanten Teilpopulationen vor, diese können jedoch in der vorliegenden Situation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2.4).

2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	
CLEAR	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen UEs und schwere UEs SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 120 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
KEYNOTE 426	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen UEs und schwere UEs SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind in den beiden Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage oder 90 Tage bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [SUEs] in der Studie

KEYNOTE 426 bzw. 120 Tage bei SUEs in der Studie CLEAR) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

2.3.2.3 Datenschnitte

Studie CLEAR

Die Studie CLEAR ist noch laufend. Bisher wurden insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (06.12.2018): präspezifizierte 1. Interimsanalyse der ersten 88 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm mit einer medianen Beobachtungszeit von 12 Monaten und einer minimalen Ansprechdauer von 6 Monaten
- 2. Datenschnitt (15.11.2019): präspezifizierte 2. Interimsanalyse ca. 4 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten und etwa 310 PFS-Ereignissen in den Lenvatinib + Pembrolizumab- und Sunitinib-Armen
- 3. Datenschnitt (28.08.2020): präspezifizierte 3. Interimsanalyse und finale Analyse zum primären Endpunkt PFS mit dem Erreichen von 388 PFS-Ereignissen pro Vergleich
- 4. Datenschnitt (31.03.2021): Extraktion und Auswertung der Daten zum Gesamtüberleben für das Zulassungsverfahren

Der pU legt zu der Studie CLEAR in Modul 4 B Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzt er die Auswertungen zum 4. Datenschnitt, jedoch nur für den von ihm zusätzlich betrachteten direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib. Für den indirekten Vergleich Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib verwendet er ausschließlich den 3. Datenschnitt.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossiervorlage [29] für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Auf die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts kann nur verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist.

Studie KEYNOTE 426

Die Studie KEYNOTE 426 ist noch laufend. Gemäß den Angaben des pU wurden bisher 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (24.08.2018): präspezifizierte 1. Interimsanalyse mit dem Erreichen von 305 Ereignissen im Endpunkt PFS und nach mindestens 7 Monaten Nachbeobachtung aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung
- 2. Datenschnitt (02.01.2019): nach Aufforderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) post hoc durchgeführter Datenschnitt

- 3. Datenschnitt (06.01.2020): präspezifizierte 2. Interimsanalyse mit dem Erreichen von 487 Ereignissen des Endpunkts PFS und 74 % der endgültigen erforderlichen Ereignisse des Endpunkts Gesamtüberleben (oder 299 Todesfälle)

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und greift diesbezüglich auf die veröffentlichten Daten zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation von 2019 zurück [19]. Zusätzlich berücksichtigt er Informationen aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Cabozantinib in der vorliegenden Indikation, wo die Studie KEYNOTE 426 im Rahmen eines indirekten Vergleichs betrachtet wurde [24]. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und objektive Ansprechrates (ORR) legt er zusätzlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Diese entnimmt er der Publikation Powles 2020 [21]. Für die übrigen Endpunkte gibt der pU an, dass zum 3. Datenschnitt keine Daten vorliegen.

2.3.2.4 Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CLEAR und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit [30-32]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass die betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind potenzielle Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) sowie auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [33].

Bezogen auf das Studiendesign sind die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich. Beide Studien sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. Auch die Gabe des Brückenkomparators Sunitinib ist ähnlich. Ausführliche Angaben zum Studiendesign und den Interventionen beider Studien sind Abschnitt 2.3.2.1 zu entnehmen.

Der pU nimmt den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Angaben zu den Patientencharakteristika liegen weder für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) noch für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) vor. Eine Erläuterung seitens des pU, inwieweit sich aus der Betrachtung der Gesamtpopulation eine Ähnlichkeit für die Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) bzw. intermediärem und ungünstigen Risikoprofil (Fragestellung 2) ergibt, legt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Wie bereits in der Nutzenbewertung A21-49 [24] dargelegt, sollte die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden. Die jeweils für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die jeweils für

Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) zwar die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Daten zu den Patientencharakteristika, den Behandlungs- und Beobachtungsdauern, sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien liegen für die Teilpopulationen nicht vor. Es lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Unabhängig davon ließen sich, weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2, aus dem indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Für die Studie KEYNOTE 426 liegen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund ungleicher Erhebungszeitpunkte in den Studienarmen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen resultiert wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials zumindest auf Seite der Studie KEYNOTE 426 eine nicht ausreichende Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs [23]. So wäre, selbst bei Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426, lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben auswertbar. Betrachtet man die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Pembrolizumab und Pembrolizumab + Axitinib für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil) oder die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil). Zusätzlich wäre aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen eine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation unabhängig vom Risikoprofil anhand der Ergebnisse zum Endpunkt PFS einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Lenvatinib. Demnach ist Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab indiziert für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen [25].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

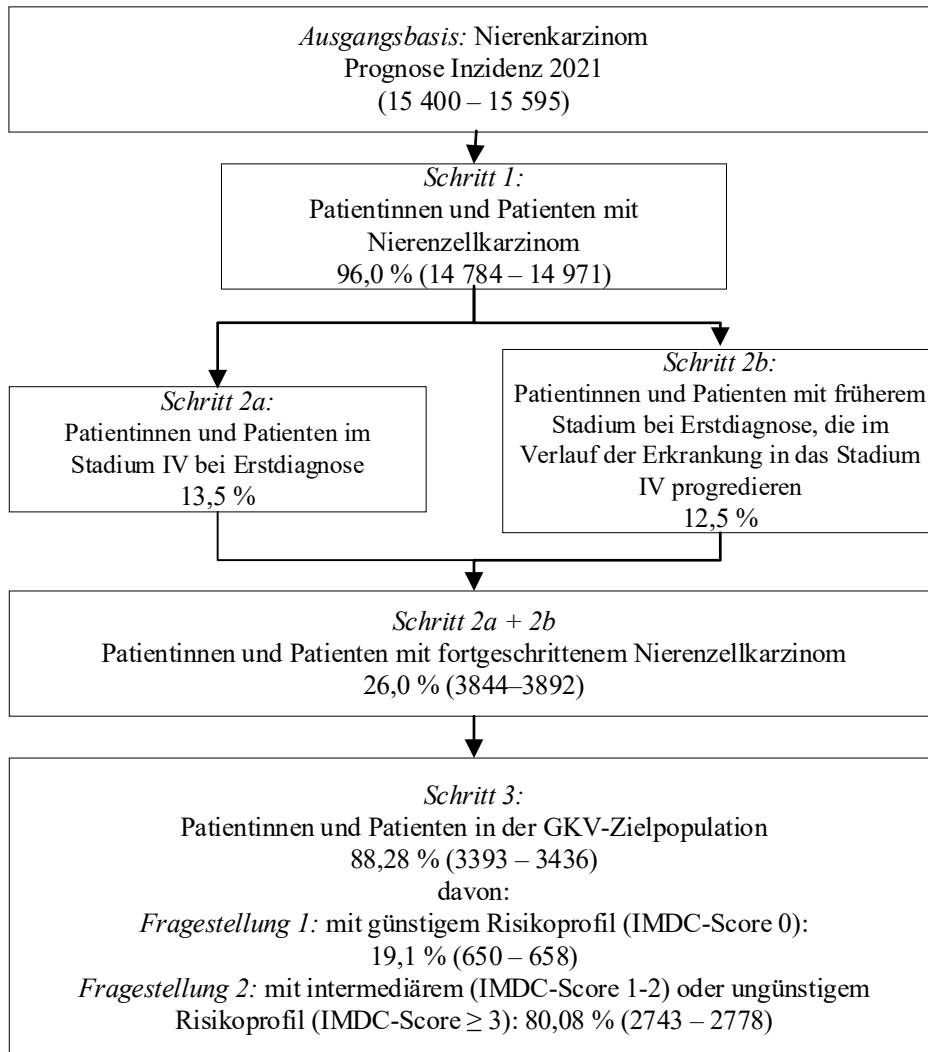
- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU werden trotz der durch die zielgerichteten Therapien verbesserten Behandlungssituation weiterhin neue effektivere und verträglichere Therapien benötigt, die ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Lebenszeit verlängern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.



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

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pUs zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Ausgangsbasis

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom mit ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) C64 abgeleitet. Die Untergrenze bildet die vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 [34]. Die Obergrenze bildet eine Prognose zur Inzidenz des pUs unter Verwendung der vom RKI prognostizierten rohen Erkrankungsdaten für das Jahr 2020 und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [34-36]. Als Ausgangsbasis setzt der pU somit 15 400 bis 15 595 Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom an.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der pU bestimmt auf Basis des Bericht Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI [34] einen Anteil von 96 % der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom (Ausgangsbasis). Angewendet auf die Unter- und Obergrenze der Ausgangsbasis entspricht das 14 784 bis 14 971 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Laut pU können als Näherung Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zugeordnet werden.

Der pU berücksichtigt zum einen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden.

Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister (n = 4807 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) aus dem Jahr 2011 [37] ermittelt der pU einen Anteil von 13,5 % der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren

Des Weiteren werden ausgehend von einem Anteil von 82,5 % der Patientinnen und Patienten, die in den Stadien I bis III erstdiagnostiziert werden (neben einem Anteil von 3,9 % der Patientinnen und Patienten ohne Zuteilung zu einem bestimmten UICC-Stadium) [37] 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 von 53 Monaten im Median traten bei 15,2 % von insgesamt 8873 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation ein Rezidiv auf [38]. 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) [38]. Der pU berechnet schließlich einen Anteil von 12,5 % ($82,5 \% \cdot 15,2 \%$) derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren.

Schritt 2a + 2b: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Durch Addition der Anteilswerte aus Schritt 2a und 2b bestimmt der pU einen Anteil von 26,0 % der Patientinnen und Patienten, die sich im Betrachtungsjahr in Stadium IV befinden. Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Spanne von 3844 bis 3892 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Jahr 2021.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 88,28 % [39,40] ermittelt der pU eine Anzahl von 3393 bis 3436 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Für die Fragestellungen nach Risikoprofil (IMDC-Score) ergeben sich laut pU aus einer prospektiven registerbasierten Kohortenstudie aus Deutschland von Goebell et al. aus dem Jahr 2018 [41] Anteilswerte von ca. 19,1 % mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) und ca. 80,8 % mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

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

- 650 bis 658 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1) und
- 2743 bis 2778 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Herleitung der Patientenzahlen auf die Herleitung aus vorangegangenen Verfahren wie z. B. dem Verfahren zu Avelumab aus dem Jahr 2020 [42]. Im Folgenden werden die Ausgangsbasis und vom pU verwendete Anteile eingeordnet und eine Gesamtbewertung vorgenommen.

Zur Ausgangsbasis

Grundlage bildet u. a. die Prognose des RKI für das Jahr 2020. Mittlerweile ist vom RKI die Prognose für das Jahr 2022 verfügbar, welche etwas niedriger ist (14 500 Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom) [43].

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

Für den vom pU herangezogenen Anteilswerte für Stadium IV in Höhe von 13,5 % und in den Stadien I bis III in Höhe von 82,5 % jeweils bei Erstdiagnose ist auf folgendes hinzuweisen.

Der pU schließt für die Berechnung der Anteilswerte auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit ohne Zuteilung in ein bestimmtes Stadium ein [37]. Der Anteil dieser Gruppe ist jedoch mit 3,9 % vergleichsweise gering.

Bei Heranziehen von aktuelleren Quellen und unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten ohne Zuteilung zu einem bestimmten UICC-Stadium können Anteilswerte von 10,1 % [44] bis 16,9 % [34], z. B. für das Stadium IV, ermittelt werden, siehe [45]. Der aktuelle Bericht Krebs in Deutschland für 2017/2018 des RKI [43] bestätigt den Anteilswert für die Obergrenze. Vor

dem Hintergrund der z.T. sehr hohen Anteilswerte für diejenigen ohne Zuteilung in ein bestimmtes UICC-Stadium in diesen Quellen und der damit verbundenen Unsicherheit ist eine möglichst breite Spanne zu empfehlen. Dies trifft im Umkehrschluss ebenfalls für den Anteilswert für die Stadien I bis III zu.

Aufteilung nach Risikoprofilen

Für die Aufteilung nach IMDC-Scores veranschlagt der pU Anteilswerte basierend auf der Studie von Goebell et al. [41], die auch bereits in vorangegangenen Verfahren zur Aufteilung nach Risikoprofilen verwendet wurde u. a. [46,47]. Zusätzlich ist eine weitere Quelle von Schwab et al. [48] aus dem Jahr 2018 verfügbar. Diese basiert auf einem ähnlich langen Erhebungszeitraum im deutschen Versorgungskontext und enthält Angaben zur Verteilung der IMDC-Scores zu Beginn der Erstlinientherapie, die für die Aufteilung nach Risikoprofilen herangezogen werden können, siehe [45,46].

Unter Verwendung beider Quellen lässt sich eine Spanne von 13,7 % bis 19,1 % für die Patientengruppe mit günstigem (IMDC-Score 0) und von 80,9 % bis 86,3 % für die Patientengruppe mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ableiten.

Gesamtbewertung

Insgesamt liegt die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Fragestellungen, innerhalb der in vorangegangenen Verfahren als weitgehend plausibel erachteten Spannen [45]. Vor dem Hintergrund beschriebener Unsicherheiten für die Herleitung der Anteile für diejenigen mit Erstdiagnose in Stadium IV sowie in den Stadien I bis III und einer weiteren verfügbaren Quelle für die Aufteilung nach Risikoprofilen wird die Verwendung von breiteren Spannen für die entsprechenden Berechnungsschritte empfohlen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht im Rahmen seiner Prognose unter Verwendung der für das Jahr 2020 vom RKI prognostizierten rohen Erkrankungsrate und einer ab 2023 leicht absinkenden Bevölkerungsvorausberechnung von weitgehend stabile Fallzahlen aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 10 in Verbindung mit Tabelle 11.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [25,26,28,49-51].

Da in den Fachinformationen [25,26,28,49] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab macht der pU Angaben für die Therapie im 1. Jahr und ab dem 2. Jahr. Demnach wird Nivolumab zusammen mit Ipilimumab zunächst jeweils 1-mal alle 3 Wochen für die 12-wöchige Initialtherapie verabreicht, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab in einem Dosierungsintervall von entweder alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen [50,51]. Der pU geht für Nivolumab im 1. Jahr von insgesamt 13 oder 24 Behandlungstagen aus und ab dem 2. Jahr von insgesamt 13 oder 26 Behandlungstagen. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine leicht abweichende Anzahl von 13,3 oder 24,1 Behandlungstagen im 1. Jahr. Unter Berücksichtigung angebrochener Zyklen aus dem 1. Jahr kann die Anzahl der Zyklen im darauffolgenden Jahr leicht abweichen.

Auch für Pembrolizumab und Avelumab rundet der pU, falls nötig, rechnerisch korrekt die Anzahl an Zyklen pro Jahr auf vollständige Zyklen auf oder ab. Daraus berechnet er die Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine abweichende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr (Pembrolizumab 8,7 oder 17,4 und Avelumab 26,1).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [25,26,28,49-51].

Der Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab während der Kombinationsphase mit Ipilimumab richtet sich jeweils nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [52] zugrunde.

Für Axitinib gibt der pU an, dass er für den Verbrauch von einer Dosis von 2-mal täglich 5 mg ausgeht [28]. Laut Fachinformation [28] kann die Dosis, u. a. wenn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, auf 2-mal täglich 7 mg bzw. maximal 2-mal täglich 10 mg erhöht werden. Der vom pU angesetzte Verbrauch ist für die Untergrenze nachvollziehbar. Für die Obergrenze kann der Verbrauch bei 2-mal täglich 7 mg bzw. 10 mg höher liegen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Avelumab ist laut Fachinformation [49] eine Prämedikation vor den ersten 4 Infusionen vorgesehen, die der pU nicht quantifiziert.

Für Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab und Avelumab berücksichtigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Verabreichung der Infusionstherapie sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind für die von ihm angesetzte Anzahl an Behandlungstagen nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Lenvatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 34 383,07 € und für Pembrolizumab eine Spanne von 98 747,73 € bis 103 850,37 €.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 12 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten der zu betrachtenden Kombinationstherapien bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der Jahrestherapiekosten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet.

Die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien sowohl der zu bewertenden Therapie als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungstagen in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenzen der Kombinationstherapien mit Axitinib können aufgrund einer höheren Verbrauchs von Axitinib höher liegen. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich leicht abweichende Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.

Der pU berücksichtigt nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm angesetzte Anzahl an Behandlungstagen nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die Therapiesituation in Deutschland durch Neuzulassungen einem Wandel unterworfen sei und dadurch keine differenzierten Angaben zum ambulanten und stationären Bereich hinsichtlich der Behandlung mit der Kombinationstherapie von Lenvatinib mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie gemacht werden können. Der pU macht zudem Angaben zu Therapieabbrüchen und nennt korrekt die Kontraindikationen für Lenvatinib.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Lenvatinib ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC):

- in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lenvatinib + Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	3393–3436	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten liegt innerhalb der in vorangegangenen Verfahren als weitgehend plausibel erachteten Spanne [45]. Vor dem Hintergrund von Unsicherheiten für die Herleitung der Anteile für Patientinnen und Patienten im Stadium IV sowie in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose und aufgrund weiterer verfügbarer Quelle z. B. für die Aufteilung nach Risikoprofilen wird die Verwendung von breiteren Spannen für die entsprechenden Berechnungsschritte empfohlen.
	Davon mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	650–658	
	mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	2743–2778	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
zu bewertende Therapien						
Lenvatinib + Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risiko-profil	131 782,15– 137 512,39	82,05–141,65	639,00– 1207,00	133 130,80– 138 233,44	Die Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungstagen in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.
zweckmäßige Vergleichstherapien						
Axitinib + Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risiko-profil	144 297,70– 150 027,94	67,05–126,65	639,00–1207,00	145 631,35– 150 733,99	Die Arzneimittelkosten der Untergrenze sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungstagen in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze kann aufgrund eines höheren Verbrauchs von Axitinib höher liegen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.

Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Nivolumab+ Ipilimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)	1. Jahr: 96 153,56– 102 254,24 Folgejahr ^c : 79 308,84	1. Jahr: 210,20–226,44 Folgejahr ^c : 195,30–240,28	1. Jahr: 1207,00– 1988,00 Folgejahr ^c : 923,00–1846,00	1. Jahr: 97 587,00– 104 452,44 Folgejahr ^c : 80 472,12– 81 350,14	Die Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungstagen in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.
Avelumab+ Axitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	128 751,38	477,36	1846,00	131 074,74	Die Arzneimittelkosten der Untergrenze sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungstagen in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze kann aufgrund eines höheren Verbrauchs von Axitinib höher liegen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung plausibel. Aus der Fachinformation können sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben.
<p>a. Angabe des pU; Für die Kombinationstherapien wurden die Angaben des pU aufaddiert und als Spanne dargestellt.</p> <p>b. Die Bewertung gilt für die vom pU vorgenommene Rundung der Anzahl der Behandlungstage. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich leicht abweichende Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.</p> <p>c. Die Angaben für das Folgejahr beziehen sich ausschließlich auf eine Monotherapie mit Nivolumab.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kisplyx (Lenvatinib) mit Stand November 2021 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Tagesdosis von Lenvatinib ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis- / Toxizitäts-Managementplan anzupassen. Die Behandlung mit Lenvatinib ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt oder die für Pembrolizumab festgelegte maximale Behandlungsdauer erreicht ist.

Für vollständige Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab siehe Fachinformation zu Pembrolizumab.

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinibkapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser

oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Dosisanpassung und Absetzen der Lenvatinib-Therapie

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z.B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Lenvatinib-Therapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz eines optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z.B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Lenvatinib-Therapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bevor die Lenvatinib-Therapie unterbrochen oder Dosisreduktionen vorgenommen werden, ist ein optimales medizinisches Management (d.h. Behandlung oder Therapie) von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einzuleiten; gastrointestinale Toxizitäten sind aktiv zu behandeln, um das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen oder Nierenversagen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen, muss nach Abklingen / Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation fortgesetzt werden.

Bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab muss die Einnahme eines oder beider Arzneimittel gegebenenfalls unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Lenvatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzusetzen. Die Unterbrechung oder das Absetzen der Pembrolizumab-Behandlung müssen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation zu Pembrolizumab erfolgen. Für Pembrolizumab werden keine Dosisreduktionen empfohlen.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z.B. Grad 4) müssen alle Behandlungen abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z.B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

Die Schweregrade basieren auf den CTCAE des National Cancer Institute (NCI).

Weitere Ausführungen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib befinden sich im Abschnitt 3.4.1 des Modul 3. Darüber hinaus sind weitere ausführliche Informationen bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation

hat den Stand November 2021. Für die in der Fachinformation zu Kisplyx in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, des hepatozellulären Karzinoms bzw. des Endometriumkarzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Lenvima hat den Stand November 2021.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) [online]. 2019 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_BAnz.pdf.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_3/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR); study E7080-G000-307/KEYNOTE 581; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

8. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR); study E7080-G000-307/KEYNOTE 581; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
9. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR) [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14.
10. Eisai. Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR) [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861>.
11. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173807>.
12. Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(14): 1289-1300. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
13. Grünwald V, Powles T, Choueiri TK et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. *Future Oncol* 2019; 15(9): 929-941. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0745>.
14. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17.
15. Merck Sharp & Dohme. Eine randomisierte, offene Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sunitinib als Erstlinienbehandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. 2017 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00011432>.
16. Merck Sharp & Dohme. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331>.

17. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [online]. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
18. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 1563-73. Lancet Oncol 2020; 21(12): e553. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30699-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30699-9).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Nivolumab) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/>.
21. Powles T, Plimack ER, Soulieres D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21(12): 1563-1573. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
22. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380(12): 1116-1127. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-99_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-49_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
25. Eisai. Kisplyx 4 mg/10 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Pfizer. Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. [Zugriff: 02.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
31. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. *BMC Med Res Methodol* 2020; 20(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.
32. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.
33. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. *BMC Med* 2014; 12: 93. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.
34. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
35. Statistisches Bundesamt. Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=variable&code=BEVPR1&levelindex=0&levelid=1614603911010#abreadcrumb>.
36. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1619729607386#abreadcrumb>.
37. Günther B, Wegener G. Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom [online]. 2014. URL: <https://docplayer.org/76098868-Arbeitsgemeinschaft-deutscher-tumorzentren-e-v-5-bundesweite-onkologische-qualitaetskonferenz-2014.html>.
38. Wolff I, May M, Hoschke B et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(5): 744-750. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.009>.

39. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2021_bf.pdf.
40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main>.
41. Goebell PJ, Staehler M, Müller L et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clin Genitourin Cancer 2018; 16(6): e1101-e1115. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.006>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-95_avelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
43. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
44. Hoschke B, Schmidt AF. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland 2000 - 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_niere_2.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A21-49 [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-27_cabozantinib_2-addendum-zum-auftrag-a21-49_v1-0.pdf.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-59_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A19-95 [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-06_avelumab_addendum-zum-auftrag-a19-95_v1-0.pdf.
48. Schwab M, Hofmann R, Heers H et al. mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. In Vivo 2018; 32(6): 1617-1622. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.11422>.

49. Merck Europe. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

50. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

51. Bristol Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

52. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(Pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[ConditionSearch] (Renal Cell Carcinoma OR Kidney cancer)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((Renal Cell Carcinoma) OR (Kidney cancer)) AND (Pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(Renal* OR Kidney*) AND (Pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?