



IQWiG-Berichte – Nr. 885

**Avelumab
(Nierenzellkarzinom) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-95
Version: 1.0
Stand: 27.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.11.2019

Interne Auftragsnummer

A19-95

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

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Charlotte Hecker
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Avelumab, Axitinib, Karzinom - Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT02684006

Keywords: Avelumab, Axitinib, Carcinoma - Renal Cell, Benefit Assessment, NCT02684006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xii
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	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	25
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	27
2.3.2.3 Ergebnisse	28
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	40
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	42
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	42
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	42
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	43
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	47
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	47
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	48
2.4.2.3 Ergebnisse	50
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	56
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	58
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	60
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	62
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	62
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	63
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	63
2.7.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	64
2.7.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	65
2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung.....	65
2.7.3.2	Studienpool	65
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	66
2.7.4.1	Studiendesign und Population	66
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	69
2.7.4.3	Ergebnisse	71
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	71
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	72
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	78
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	78
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	79
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	80
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	80
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	80
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	80
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	81
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	82
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	82
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	82
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	82
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	82

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	83
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	83
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	83
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	83
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	83
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	87
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	87
3.2.1	Behandlungsdauer	88
3.2.2	Verbrauch	88
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	88
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	89
3.2.6	Versorgungsanteile	90
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	90
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	91
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	91
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	91
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	92
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	93
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
5	Literatur	96
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven		101
A.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil		101
A.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil		108
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		115
B.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil		116
B.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil		130
Anhang C – Angaben zu Folgetherapien		139
C.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil		139
C.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil		139

Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	140
D.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil.....	140
D.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil....	141
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	142

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib	3
Tabelle 3: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib.....	25
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	26
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	27
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil).....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	31
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	35
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	38
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	41

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	44
Tabelle 20: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	46
Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)...	48
Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	49
Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	51
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	53
Tabelle 25: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)...	57
Tabelle 26: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)...	59
Tabelle 27: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	61
Tabelle 28: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	62
Tabelle 29: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	91
Tabelle 30: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	92
Tabelle 31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	93
Tabelle 32: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil).....	117
Tabelle 33: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil).....	123
Tabelle 34: Häufige schwere UEs ^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil).....	124
Tabelle 35: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	126
Tabelle 36: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	131

Tabelle 37: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	134
Tabelle 38: Häufige schwere UEs ^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	135
Tabelle 39: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).	137
Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	139
Tabelle 41: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	139
Tabelle 42: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)	140
Tabelle 43: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	141

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 1).....	101
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Fragestellung 1).....	101
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Fragestellung 1).....	102
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Fragestellung 1).	102
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE- Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1).....	103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspepsie (PT, UEs) (Fragestellung 1)	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs) (Fragestellung 1).....	104
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pruritus (PT, UEs) (Fragestellung 1)	104
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1)	105
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dysfonie (PT, UEs) (Fragestellung 1)	105
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Geschmacksstörung (PT, UEs) (Fragestellung 1).....	106
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1).....	106
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) (Fragestellung 1)	107
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Subgruppe: Männer (Fragestellung 1).....	107
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Subgruppe: Frauen (Fragestellung 1).....	108
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 2)	108
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Nordamerika (Fragestellung 2).....	109
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Europa (Fragestellung 2).....	109
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Asien (Fragestellung 2).....	110
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Rest der Welt (Fragestellung 2).....	110
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Fragestellung 2).....	111
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Fragestellung 2).....	111

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Fragestellung 2).....	112
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2).....	112
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2)	113
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2).....	113
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypothyreose (PT, UEs) (Fragestellung 2).....	114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 Avelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2019 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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments 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 Avelumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2019 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Temsirolimus oder Sunitinib

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 und 2

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht für beide Fragestellungen aus der Studie Javelin Renal 101.

Die Studie Javelin Renal 101 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + Axitinib (N = 442) oder Sunitinib (N = 444) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren ECOG-PS (0 vs. 1) sowie geografischer Region (USA vs. Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt).

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Score eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden die Patientinnen und Patienten vom pU gemäß den Vorgaben des G-BA anhand des IMDC-Scores der Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (0–2 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score, entsprechend Fragestellung 1) oder der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score, entsprechend Fragestellung 2) zugeordnet. Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulationen vor.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Axitinib und Sunitinib erfolgte im Wesentlichen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen. Avelumab wurde in der Studie in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht, zu verabreichen. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur sind die beiden Dosierungsschemata (abhängig bzw. unabhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Dosierung von Avelumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben bei Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-positiven Patientinnen und Patienten und das Gesamtüberleben bei PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status, die Symptomatik, den Gesundheitsstatus sowie Nebenwirkungen.

Die Studie Javelin Renal 101 ist noch laufend, insgesamt sind 4 Datenschnitte geplant. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des 2. Datenschnitts vom 28.01.2019. Die finale Analyse der Studie Javelin Renal 101 soll nach 368 Todesfällen in der PD-L1-positiven Patientenpopulation stattfinden.

Ergebnisse Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dysfonie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Dysfonie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs)

Für die Endpunkte Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Frauen damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Die Subgruppenanalyse nach diesem Merkmal wird in der vorliegenden Datensituation jedoch als unsicher angesehen. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird eine

standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ähnlich zu Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt hierbei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs)

Für die Endpunkte Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Avelumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

In der Gesamtschau zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, teils in Subgruppen, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt). Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein Nachteil, der sich in der vom pU gewählten Operationalisierung für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib z. B. für schwere immunvermittelte UEs zeigt, die Gesamtabwägung infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau gibt es auf der positiven Seite einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt), die Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades betreffen. Diese werden insgesamt als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein potenziell zu erwartender Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib bei den immunvermittelten UEs den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib.

Tabelle 3: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ^b	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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. In der Studie Javelin Renal 101 wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder aktiven Hirnmetastasen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die diese Charakteristika aufweisen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Avelumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Avelumab + Axitinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Temsirolimus oder Sunitinib
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avelumab + Axitinib (Stand zum 04.10.2019)
- bibliografische Recherche zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 02.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 04.10.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 27.11.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Javelin Renal 101	ja	ja	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie Javelin Renal 101 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In die Studie Javelin Renal 101 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil als auch Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Patientenpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma Database-Consortium[IMDC]-Score 0–2, entsprechend dem Vorhandensein von 0–2 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score) für die Fragestellung 1 und die Ergebnisse der Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3 , entsprechend dem Vorhandensein von mindestens 3 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score) für die Fragestellung 2 (siehe Abschnitt 2.4) herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib erfolgt separat für jede Teilpopulation. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU im Dossier überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Javelin Renal 101	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, klarzelligem ^b Nierenzellkarzinom ^c und einem ECOG-PS von 0 oder 1	Avelumab + Axitinib (N = 442) Sunitinib (N = 444) davon relevante Teilpopulationen: ▪ Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2): Avelumab + Axitinib (n = 365) Sunitinib (n = 372) ▪ Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): Avelumab + Axitinib (n = 72) Sunitinib (n = 71)	Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression ^d gemäß BICR, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin oder des Patienten, Lost to Follow-up oder Ende der Studie Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Ende der Studie	156 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Ungarn, USA 03/2016–laufend ^f <u>bisherige Datenschnitte:</u> ▪ 20.06.2018: 1. PFS- und OS-Interimsanalyse nach 235 PFS-Ereignissen in der PD-L1-positiven Population ▪ 28.01.2019: 2. OS-Interimsanalyse und primäre PFS-Analyse nach 336 PFS-Ereignissen in der PD-L1-positiven Population	primär: PFS, Gesamtüberleben, jeweils in der PD-L1-positiven Population ^g sekundär: Gesamtüberleben unabhängig vom PD-L1-Status, Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (mehreseitige 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. Neben Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden auch solche mit einer Klarzellkomponente eingeschlossen (Fragestellung 1: 0,3 % der Patientinnen und Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm und 0,5 % der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm; Fragestellung 2: 1,4 % der Patientinnen und Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm und 2,8 % der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm).</p> <p>c. histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose</p> <p>d. Alle Patientinnen und Patienten konnten die Studienbehandlung auch nach bestätigter Progression fortführen, sofern ein klinischer Nutzen bestand und die Prüferärztin oder der Prüferarzt für das Fortführen der Therapie ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hatte. Dabei konnte im Interventionsarm die Behandlung mit Avelumab + Axitinib oder auch mit einem einzelnen der beiden Wirkstoffe fortgeführt werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. 2 Datenschnitte stehen noch aus: Datenschnitt 3 als 3. OS-Interimsanalyse 15 Monate nach der 2. OS-Interimsanalyse und Datenschnitt 4 als primäre OS-Analyse geplant nach 368 Todesfällen in der PD-L1-positiven Population</p> <p>g. Mit Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 13.06.2017 wurde der primäre Studienendpunkt dahin gehend angepasst, dass das PFS in der PD-L1-positiven Population untersucht werden sollte und es wurde das Gesamtüberleben in der PD-L1-positiven Population als primärer Endpunkt ergänzt. Dies ist ohne Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung, da nicht die PD-L1-positive Population, sondern die vom G-BA vorgegebenen Teilpopulationen, eingeteilt anhand des IMDC-Scores, herangezogen werden. Dies entspricht dem Vorgehen des pU im Dossier.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Javelin Renal 101	<p>Avelumab, 10 mg/kg Körpergewicht^a, i. v. über ca. 60 Minuten, alle 2 Wochen</p> <p>+</p> <p>Axitinib, oral, Startdosis: 5 mg, 2-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen: Avelumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassungen erlaubt ▪ Dosisverzögerungen aufgrund von UEs erlaubt <p>Axitinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhung bei guter Verträglichkeit auf bis zu 10 mg^b, 2-mal täglich ▪ Dosisreduktion aufgrund von Toxizität auf bis zu 2 mg, 2-mal täglich^c ▪ Dosisverzögerungen aufgrund von UEs erlaubt 	<p>Sunitinib, 50 mg, oral, 1-mal täglich, kontinuierliche Zyklen: 4 Wochen Einnahme, 2 Wochen Einnahmepause</p> <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion maximal 2-mal in 12,5 mg Schritten bis ≥ 25 mg täglich^c ▪ Dosisverzögerungen aufgrund von UEs erlaubt
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie für das Nierenzellkarzinom, sofern innerhalb von 12 Monaten nach letzter Behandlungsdosis eine Progression oder ein Rezidiv auftrat ▪ große Operation ≤ 4 Wochen oder große Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn^d ▪ Immuntherapie (z. B. IL-2, INF-α, anti-PD-L1-Antikörper, anti-CTLA4-Antikörper) ▪ Axitinib, Sunitinib und andere VEGF-Signalweg-Inhibitoren ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren innerhalb 10 Tage vor Studienbeginn ▪ immunsuppressive Medikamente ≤ 7 Tage vor Studienbeginn^e <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden mit einem Antihistaminikum und mit Paracetamol (Acetaminophen) ca. 30–60 min vor jeder Dosis Avelumab vorbehandelt. Diese Vorgabe konnte entsprechend lokalen Behandlungsstandards angepasst werden. ▪ palliative, lokale Radiotherapie ▪ adrenale Steroidersatztherapie ≤ 10 mg/Tag ▪ jegliche Medikation, die für das Wohlergehen der Patientin bzw. des Patienten als notwendig erachtet wurde, konnte nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes verabreicht werden (einschließlich Schmerzmedikation^f) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren sowie CYP3A4-Induktoren sollen vermieden werden^g ▪ andere antineoplastische Therapien (inklusive systemische Chemotherapie und biologische Therapien) ▪ Immuntherapien ▪ Immunsuppressiva (außer zur Behandlung von UEs) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Gemäß Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg i. v. über 60 Minuten 1-mal alle 2 Wochen zu verabreichen. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur sind die körperrgewichtabhängige und die körperrgewichtsunabhängige Dosierung im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar [3,4]. b. Ausnahme: Bei Patientinnen und Patienten in Frankreich ist keine Dosiserhöhung erlaubt aufgrund der Bestimmungen der Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. c. Unter bestimmten Bedingungen ist eine Reeskalation der Dosis möglich. d. Eine palliative Strahlentherapie von Metastasen ist erlaubt sofern sie ≥ 48 Stunden vor Studienbeginn endet. e. Intranasale, inhalative und topische Steroide, sowie lokale Steroidinjektionen, systemische Kortikosteroide ≤ 10 mg/Tag Prednison bzw. Prednisonäquivalent und Steroide als Prämedikation für Hypersensitivitätsreaktionen vor CT- oder MRT-Scan waren jedoch erlaubt. f. Die erlaubte Höchstdosis von Acetaminophen / Paracetamol betrug 2 g/Tag. g. Falls ein Vermeiden dieser Begleitmedikation nicht möglich war, musste ggf. eine Dosisanpassung von Axitinib oder Sunitinib vorgenommen werden. CT: Computertomografie; CTLA: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen; CYP: Cytochrom P450; IL: Interleukin; INF: Interferon; i. v.: intravenös; MRT: Magnetresonanztomografie; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Studiendesign

Patientenpopulation

Die Studie Javelin Renal 101 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurde der IMDC-Score in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Der IMDC-Score beinhaltet 6 Risikofaktoren. Anhand der Anzahl der bei den Patientinnen und Patienten vorliegenden Risikofaktoren erfolgt eine Zuordnung zu den Risikoprofilen gemäß IMDC-Score:

- günstiges Risikoprofil (0 Risikofaktoren)
- intermediäres Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren)
- ungünstiges Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren).

Für die Nutzenbewertung wurden die Patientinnen und Patienten vom pU gemäß den Vorgaben des G-BA anhand des IMDC-Scores der Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) oder der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) zugeordnet (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.4.1).

Insgesamt wurden 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + Axitinib (N = 442) oder Sunitinib (N = 444) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren ECOG-PS (0 vs. 1) sowie geografischer Region (USA vs. Kanada / Westeuropa vs. Rest der Welt). Der pU legt Auswertungen der relevanten Teilpopulationen vor. Für die Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) sind dies 83,2 % der Patientinnen und Patienten (n = 365 im Avelumab + Axitinib-Arm, n = 372 im Sunitinib-Arm). Die Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) umfasst 16,1 % der Patientinnen und Patienten (n = 72 im Avelumab + Axitinib-Arm, n = 71 im Sunitinib-Arm). Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation war kein IMDC-Score verfügbar. Diese Patientinnen und Patienten wurden daher keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen umfassen jeweils die relevante Teilpopulation und werden für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.4).

Interventionen

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Avelumab wurde in der Studie in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht, zu verabreichen [4]. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind die beiden Dosierungsschemata (abhängig bzw. unabhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar [3]. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Dosierung von Avelumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Die Anwendung von Axitinib und Sunitinib entspricht weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [5,6]. Gemäß der Fachinformation von Sunitinib ist allerdings abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Erhöhung der täglichen Dosis auf maximal 75 mg möglich [5]. Diese Dosierung war in der Studie für Sunitinib nicht vorgesehen. Dies ist jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da aus den Studienunterlagen zum 1. Datenschnitt der Studie (20.06.2018) hervorgeht, dass bei circa der Hälfte der Patientinnen und Patienten die Dosis von Sunitinib reduziert wurde und bei 75 % eine Dosisunterbrechung stattfand, sodass nicht davon auszugehen ist, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Dosiserhöhung angezeigt gewesen wäre. Zudem handelt es sich bei der in der Studie eingesetzten Dosis von 50 mg um die von der Fachinformation empfohlene Dosis [5].

Die beschriebenen Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität entsprachen weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [4-6]. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression gemäß Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Version 1.1, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin oder des Patienten, Loss to Follow-up oder Studienende behandelt. Nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes konnten die Patientinnen und Patienten auch nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST-Version 1.1 weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie weiter von der Behandlung profitierten.

Folgetherapien

In der Studie bestanden keine Einschränkungen bezüglich antineoplastischer Folgetherapien nach einer Progression. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil erhielten insgesamt 31,0 % der Patientinnen und Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm eine antineoplastische Folgetherapie. Darunter war Cabozantinib mit 14,5 % die am häufigsten verabreichte Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm erhielten insgesamt 51,9 % der Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Folgetherapie. Nivolumab wurde mit 35,2 % am häufigsten eingesetzt (siehe Tabelle 40 in Anhang C.1).

In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil erhielten insgesamt 33,3 % der Patientinnen und Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm eine antineoplastische Folgetherapie. Darunter war Cabozantinib mit 16,7 % die häufigste Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm erhielten insgesamt 47,9 % der Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Folgetherapie. Nivolumab wurde mit 25,4 % am häufigsten eingesetzt (siehe Tabelle 41 in Anhang C.2).

Entsprechend der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [7] wurde für den Vergleichsarm neben Nivolumab u. a. auch Cabozantinib als Folgetherapie eingesetzt; für den Interventionsarm finden sich in der Leitlinie keine Empfehlungen in Bezug auf die Folgetherapie.

Endpunkte

Primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-positiven Patientinnen und Patienten und das Gesamtüberleben bei PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status, die Symptomatik, den Gesundheitsstatus sowie Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Die Studie Javelin Renal 101 ist noch laufend, insgesamt sind 4 Datenschnitte geplant:

- 20.06.2018 (1. Datenschnitt): 1. Interimsanalyse für das PFS und Gesamtüberleben, nach 235 Progressionsereignissen in der PD-L1-positiven Population geplant
- 28.01.2019 (2. Datenschnitt): finale Analyse für das PFS und 2. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, nach 336 Progressionsereignissen in der PD-L1-positiven Population geplant
- 3. Datenschnitt (noch ausstehend): weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, geplant 15 Monate nach dem 2. Datenschnitt
- finale Analyse (noch ausstehend): geplant nach 368 Todesfällen in der PD-L1-positiven Population

Auf die in den Studienunterlagen primär ausgewertete PD-L1-positive Population wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da für die vorliegende Nutzenbewertung nicht diese, sondern die vom G-BA vorgegebenen Teilpopulationen, eingeteilt anhand des IMDC-Scores, relevant sind. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU im Dossier überein.

Bisher liegen Ergebnisse für den 1. und 2. Datenschnitt der Studie Javelin Renal 101 vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen. Dieser war a priori definiert und es liegen Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte für beide für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen vor.

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, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Javelin Renal 101	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Ende der Studie oder Rücknahme der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Symptomatik (FKSI-DRS)	nach Behandlungsabbruch bis zu einer durch das verblindete unabhängige Datenkomitee bestätigten Progression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nach Behandlungsabbruch bis zu einer durch das verblindete unabhängige Datenkomitee bestätigten Progression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^a
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^b	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (je nachdem was früher eintrat)
a. siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung b. In den Auswertungen wurden nur Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser früher erfolgte). EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. nach Behandlungsabbruch bis zur Krankheitsprogression (Morbidität) erhoben wurden. Nebenwirkungen wurden über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 90 Tage erhoben. In die vom pU vorgelegten Analysen gehen allerdings nur Ereignisse ein, die bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser früher erfolgte). Der pU begründet dieses Vorgehen nicht. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Avelumab + Axitinib N^a = 365	Sunitinib N^a = 372
Javelin Renal 101		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	27 / 73	22 / 78
Region, n (%)		
Europa	125 (34,2)	143 (38,4)
Nordamerika	154 (42,2)	144 (38,7)
Asien	45 (12,3)	51 (13,7)
restliche Länder	41 (11,2)	34 (9,1)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	278 (76,2)	278 (74,7)
asiatisch	54 (14,8)	58 (15,6)
schwarz	9 (2,5)	9 (2,4)
andere ^b	24 (6,6) ^c	27 (7,3) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	251 (68,8)	253 (68,0)
1	114 (31,2)	119 (32,0)
Krankheitsdauer: Zeit seit initialer Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [Monate], Median [Q1; Q3]	11,2 [3,1; 45,5]	7,0 [2,5; 40,7]
vorausgegangene Nephrektomie, n (%)		
ja	307 (84,1)	314 (84,4)
nein	58 (15,9)	58 (15,6)
PD-L1-Status ^d , n (%)		
positiv	225 (61,6)	250 (67,2)
negativ	109 (29,9)	95 (25,5)
keine Angabe	31 (8,5)	27 (7,3)
IMDC-Risikogruppe (Anzahl Risikofaktoren), n (%)		
günstig (0)	94 (25,8)	96 (25,8)
intermediär (1–2)	271 (74,2)	276 (74,2)
Therapieabbruch ^e , n (%)	184 (51,4)	264 (71,7)
Studienabbruch ^f , n (%)	91 (24,9)	119 (32,0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Avelumab + Axitinib N ^a = 365	Sunitinib N ^a = 372
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. darunter sonstige und unbekannt c. eigene Berechnung d. Bestimmung anhand des Ventana PD-L1 (SP263) Assay. Als PD-L1-positiv wurden Proben erachtet, bei denen die Membranfärbung mittels IHC der Tumor-, sowie tumorassoziierter Immunzellen ≥ 1 % betrug. e. Die Angaben zum Therapieabbruch beziehen sich im Interventionsarm auf den Abbruch beider Wirkstoffe. Die häufigsten Gründe waren die Progression der Erkrankung sowie unerwünschte Ereignisse, zudem sind Todesfälle enthalten. f. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war der Tod (74 Patientinnen und Patienten bzw. 20,3 % im Avelumab + Axitinib-Arm, 84 Patientinnen und Patienten bzw. 22,6 % im Sunitinib-Arm). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IHC: Immunhistochemie; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmieren Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil sind zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war männlich, im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 61 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. In beiden Studienarmen wiesen etwa 70 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 auf. Bei jeweils ca. 74 % der Patientinnen und Patienten lag ein intermediäres Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren) vor. Eine Imbalance zwischen den Studienarmen besteht bei der medianen Zeit seit der initialen Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit 11,2 Monaten im Avelumab + Axitinib-Arm und 7,0 Monaten im Sunitinib-Arm.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch unterscheidet sich zwischen den Studienarmen. Im Avelumab + Axitinib-Arm brachen 51,4 % der behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie mit beiden Wirkstoffen ab. Im Sunitinib-Arm brachen 71,7 % der behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren in beiden Armen die Progression der Erkrankung und unerwünschte Ereignisse. Die Studie brachen im Avelumab + Axitinib-Arm 24,9 % der Patientinnen und Patienten ab, im Sunitinib-Arm waren dies 32,0 % der Patientinnen und Patienten. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in beiden Studienarmen der Tod der Patientin bzw. des Patienten.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Avelumab + Axitinib N = 365	Sunitinib N = 372
Javelin Renal 101		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	15,2 [7,6; 20,2]	9,6 [4,2; 15,9]
Mittelwert (SD)	14,5 (7,7)	10,7 (7,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	18,2 [14,5; 21,8]	17,6 [13,8; 21,7]
Mittelwert (SD)	17,8 (6,6)	17,2 (6,9)
Symptomatik (FKSI-DRS)		
Median [Q1; Q3]	14,0 [7,0; 19,4]	8,4 [3,0; 15,3]
Mittelwert (SD)	13,6 (7,7)	9,9 (7,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	14,0 [7,0; 19,4]	8,4 [3,0; 15,3]
Mittelwert (SD)	13,6 (7,7)	10,0 (7,5)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^b	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	15,2 [8,3; 19,9]	10,0 [4,7; 16,1]
Mittelwert (SD)	14,7 (7,5)	11,1 (7,2)
a. Die Angaben zur Behandlungsdauer im Avelumab + Axitinib-Arm beziehen sich auf die maximale Dauer der Therapie mit Avelumab oder Axitinib.		
b. siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung		
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer ist im Avelumab + Axitinib-Arm mit 15,2 Monaten deutlich länger als im Sunitinib-Arm mit 9,6 Monaten. Dieser Unterschied in der medianen Behandlungsdauer spiegelt sich auch in den medianen Beobachtungsdauern der Endpunkte zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen wider.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Javelin Renal 101	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- immunvermittelte UEs
- infusionsbedingte Reaktionen
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
Javelin Renal 101	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja
<p>a. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen – folgende MedDRA-PTs waren ausgeschlossen: Krebschmerzen, Progression der Erkrankung, Metastasen im Zentralnervensystem, Nierenkrebs, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen, Tumorthrombose</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Dyspepsie (PT, UEs)“, „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Pruritus (PT, UEs)“, „Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Dysfonie (PT, UEs)“, „Geschmacksstörung (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)“</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>d. Es liegen keine verwertbaren Daten vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
Javelin Renal 101	N	N	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	– ^f	H ^e	H ^e	H ^c	– ^g	– ^g	H ^{c, e, h}

a. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen – folgende MedDRA-PTs waren ausgeschlossen: Krebschmerzen, Progression der Erkrankung, Metastasen im Zentralnervensystem, Nierenkrebs, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen, Tumorthrombose
 b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „Dyspepsie (PT, UEs)“, „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Pruritus (PT, UEs)“, „Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „Dysfonie (PT, UEs)“, „Geschmacksstörung (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)“
 c. unverblindetes Studiendesign (keine Auswirkung bei denjenigen spezifischen unerwünschten Ereignissen, die schwer oder schwerwiegend sind)
 d. großer Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 Prozent), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 f. Endpunkt nicht erhoben, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung
 g. Es liegen keine verwertbaren Daten vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.
 h. Trotz hohen Verzerrungspotenzials wird für die Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“ und „Dysfonie (PT, UEs)“ von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies ist durch den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, und die darüber hinausgehende unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen sowie die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bedingt. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch stimmt mit der des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für die ausgewählten spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs trägt zudem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch wird auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig ansieht.

Endpunkte, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, wurden nicht erhoben. Für immunvermittelte UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte erfolgt daher keine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A.1 dargestellt. Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und dem Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B.1.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Javelin Renal 101					
Mortalität					
Gesamtüberleben	365	n. e. [30,0; n. e.] 74 (20,3)	372	n. e. [28,6; n. e.] 84 (22,6)	0,87 [0,63; 1,19]; 0,378
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	358	0,1 [0,1; 0,1] 357 (99,7)	368	0,3 [0,2; 0,3] 366 (99,5)	–
SUEs ^b	358	25,0 [19,2; n. e.] 136 (38,0)	368	26,3 [22,8; n. e.] 107 (29,1)	1,09 [0,85; 1,41]; 0,496
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^b	358	2,8 [2,3; 4,2] 273 (76,3)	368	2,3 [1,8; 3,3] 281 (76,4)	0,85 [0,72; 1,01]; 0,057
Abbruch wegen UEs ^c	358	n. e. 86 (24,0)	368	n. e. 49 (13,3)	1,69 [1,19; 2,40]; 0,003
spezifische UEs					
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^d				
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^d				
Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	358	n. e. 35 (9,8)	368	n. e. 10 (2,7)	2,80 [1,39; 5,66]; 0,003
Dyspepsie (PT, UEs)	358	n. e. 33 (9,2)	368	n. e. 79 (21,5)	0,34 [0,23; 0,51]; < 0,001
Schüttelfrost (PT, UEs)	358	n. e. 63 (17,6)	368	n. e. 33 (9,0)	2,00 [1,30; 3,06]; 0,001
Pruritus (PT, UEs)	358	n. e. 65 (18,2)	368	n. e. 23 (6,3)	2,64 [1,64; 4,25]; < 0,001
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	358	n. e. 25 (7,0)	368	n. e. 9 (2,4)	2,57 [1,20; 5,51]; 0,012
Dysfonie (PT, UEs)	358	n. e. 132 (36,9)	368	n. e. 16 (4,3)	10,05 [5,98; 16,90]; < 0,001
Geschmacksstörung (PT, UEs)	358	n. e. 53 (14,8)	368	n. e. [21,3; n. e.] 133 (36,1)	0,31 [0,23; 0,43]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	358	n. e. 8 (2,2)	368	n. e. 73 (19,8)	0,09 [0,04; 0,18]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)	358	n. e. 101 (28,2)	368	n. e. 55 (14,9)	1,78 [1,28; 2,47]; < 0,001

a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; bei Gesamtüberleben: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada und Westeuropa vs. Rest der Welt)
b. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen
c. Die Angaben beziehen sich im Interventionsarm auf den Abbruch von mindestens 1 Wirkstoff (Avelumab oder Axitinib).
d. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib			Sunitinib			Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	
Javelin Renal 101							
Morbidity							
Symptomatik (FKSI-DRS) ^b	325	31,5 (3,93)	30,32 [30,00; 30,65]	318	30,7 (4,35)	30,46 [30,12; 30,81]	-0,14 [-0,62; 0,33]; 0,557
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	327	78,6 (17,64)	77,93 [76,75; 79,11]	317	76,3 (16,52)	77,93 [76,67; 79,18]	0,00 [-1,72; 1,73]; 0,996
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ^d							
<p>a. MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den pro Behandlungsgruppe über den Studienverlauf gemittelten Fragebogenwerten dar. Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung sind nicht im Modell enthalten.</p> <p>b. niedrigere Werte im Vergleich zu Behandlungsbeginn bedeuten eine Verschlechterung, höhere Werte eine Verbesserung; negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention</p> <p>c. niedrigere Werte im Vergleich zu Behandlungsbeginn bedeuten eine Verschlechterung, höhere Werte eine Verbesserung</p> <p>d. siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch gegebenenfalls von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Aussage zum Zusatznutzen für den einzelnen Endpunkt trifft, sondern stattdessen für die Endpunktkategorie Morbidität, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten PFS, Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Aussage zum Zusatznutzen für den einzelnen Endpunkt trifft, sondern stattdessen für die Endpunktkategorie Morbidität, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten PFS, Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, hierfür jedoch die Ergebnisse des FKSI-19 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranzieht.

Nebenwirkungen

Der pU trifft keine Aussage zu einem höheren oder geringeren Schaden für einzelne Endpunkte. Stattdessen beschreibt er, dass sowohl positive als auch negative Effekte bei den von ihm herangezogenen Endpunkten vorlägen und insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt sei. Subgruppenanalysen berücksichtigt der pU bei der Aussage zum Zusatznutzen nicht. Auf eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von der des pU abweicht, wird daher im Folgenden verzichtet.

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dysfonie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Dysfonie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe

Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs)

Für die Endpunkte Dyspepsie (PT, UEs) und Geschmacksstörung (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Frauen damit nicht belegt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (alternative Aufteilung: Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für bestimmte Endpunkte der Studie Javelin Renal 101 sowie nur für die Gesamtpopulation und nicht für die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs liegen keine Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor.

Interaktionstests werden betrachtet, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Javelin Renal 101						
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)						
Geschlecht						
männlich	262	n. e. [21,6; n. e.] 79 (30,2)	285	n. e. 35 (12,3)	2,35 [1,57; 3,50]	< 0,001
weiblich	96	n. e. [25,1; n. e.] 22 (22,9)	83	n. e. 20 (24,1)	0,84 [0,46; 1,55]	0,584
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^b
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test						
b. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht im Cox-Modell						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) durch das Merkmal Geschlecht.

Es zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Männer ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Frauen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als dass er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad nach CTCAE der zum Abbruch führenden UEs vorliegen. Der pU nimmt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads für diesen Endpunkt vor.

Spezifische UEs

Bei den spezifischen UEs Dyspepsie (PT, UEs), Schüttelfrost (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs), Dysfonie (PT, UEs), Geschmacksstörung (PT, UEs) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) war die Mehrheit der aufgetretenen Ereignisse jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher werden diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieser Endpunkte vor.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,63; 1,19]; p = 0,378	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	mittlerer Wert im Studienverlauf: 30,32 vs. 30,46 MD: -0,14 [-0,62; 0,33]; p = 0,557	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlerer Wert im Studienverlauf: 77,93 vs. 77,93 MD: 0,00 [-1,72; 1,73]; p = 0,996	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs ^c	Median: 25,0 vs. 26,3 HR: 1,09 [0,85; 1,41]; p = 0,496	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^c	Median: 2,8 vs. 2,3 HR: 0,85 [0,72; 1,01]; p = 0,057	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,69 [1,19; 2,40]; HR ^d : 0,59 [0,42; 0,84]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,80 [1,39; 5,66]; HR ^d : 0,36 [0,18; 0,72]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,75$, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Dyspepsie (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,34 [0,23; 0,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schüttelfrost (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,00 [1,30; 3,06]; HR ^d : 0,50 [0,33; 0,77]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pruritus (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,64 [1,64; 4,25]; HR ^d : 0,38 [0,24; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,57 [1,20; 5,51]; HR ^d : 0,39 [0,18; 0,83]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dysfonie (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 10,05 [5,98; 16,90]; HR ^d : 0,10 [0,06; 0,17]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Geschmacksstörung (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,23; 0,43]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,09 [0,04; 0,18]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) Geschlecht männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [1,57; 3,50]; HR ^d : 0,43 [0,29; 0,64] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,46; 1,55]; p = 0,584	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSII-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ■ PT, UEs: Dyspepsie, Geschmacksstörung: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ PT, UEs: Schüttelfrost, Pruritus: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Dysfonie (PT, UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs): ▫ Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie kein Endpunkt erhoben. Für immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, teils in Subgruppen, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt). Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads. In der Gesamt abwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein Nachteil, der sich in der vom pU gewählten Operationalisierung für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib z. B. für schwere immunvermittelte UEs zeigt, die Gesamtabwägung infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil keinen

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avelumab + Axitinib (Stand zum 04.10.2019)
- bibliografische Recherche zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 02.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 04.10.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Avelumab + Axitinib (letzte Suche am 27.11.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.1 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie Javelin Renal 101 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In die Studie Javelin Renal 101 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil als auch Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Patientenpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) für die Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3) und die Ergebnisse der Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) für die Fragestellung 2 herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib erfolgt separat für jede Teilpopulation. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU im Dossier überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1.2 beschreiben die Studie Javelin Renal 101, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Das Studiendesign und die Datenschnitte der Studie Javelin Renal 101 sind ebenfalls in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben. Die geplante Dauer der Nachbeobachtung für die einzelnen Endpunkte ist in Tabelle 8 in Abschnitt 2.3.1.2 dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 19 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Avelumab + Axitinib N ^a = 72	Sunitinib N ^a = 71
Javelin Renal 101		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (9)	61 (8)
Geschlecht [w / m], %	38 / 63	23 / 77
Region, n (%)		
Europa	31 (43,1)	40 (56,3)
Nordamerika	16 (22,2)	20 (28,2)
Asien	14 (19,4)	4 (5,6)
restliche Länder	11 (15,3)	7 (9,9)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	51 (70,8)	56 (78,9)
asiatisch	15 (20,8)	5 (7,0)
schwarz	1 (1,4)	1 (1,4)
andere ^b	5 (6,9) ^c	9 (12,7) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	25 (34,7)	28 (39,4)
1	47 (65,3)	43 (60,6)
Krankheitsdauer: Zeit seit initialer Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [Monate], Median [Q1; Q3]	2,1 [1,4; 6,0]	2,2 [1,4; 5,1]
vorausgegangene Nephrektomie, n (%)		
ja	43 (59,7)	41 (57,7)
nein	29 (40,3)	30 (42,3)
PD-L1-Status ^d , n (%)		
positiv	44 (61,1)	39 (54,9)
negativ	21 (29,2)	25 (35,2)
keine Angabe	7 (9,7)	7 (9,9)
Therapieabbruch ^e , n (%)	47 (65,3)	66 (94,3)
Studienabbruch ^f , n (%)	39 (54,2)	52 (73,2)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. darunter sonstige und unbekannt</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Bestimmung anhand des Ventana PD-L1 (SP263) Assay. Als PD-L1-positiv wurden Proben erachtet, bei denen die Membranfärbung mittels IHC der Tumor-, sowie tumorassoziierter Immunzellen $\geq 1\%$ betrug.</p> <p>e. Die Angaben zum Therapieabbruch beziehen sich im Interventionsarm auf den Abbruch beider Wirkstoffe. Die häufigsten Gründe waren die Progression der Erkrankung sowie unerwünschte Ereignisse, zudem sind Todesfälle enthalten.</p> <p>f. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war der Tod (33 Patientinnen und Patienten, bzw. 45,8 % im Avelumab + Axitinib-Arm, 45 Patientinnen und Patienten, bzw. 63,4 % im Sunitinib-Arm).</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Avelumab + Axitinib N ^a = 72	Sunitinib N ^a = 71
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IHC: Immunhistochemie; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programm Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil sind zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war männlich, wobei der Anteil der Männer im Sunitinib-Arm mit 77 % etwas höher lag als im Avelumab + Axitinib-Arm mit 63 %. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 61 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. In beiden Studienarmen wiesen mehr als 60 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 1 auf. Die mediane Zeit seit der initialen Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms lag in den Studienarmen bei ca. 2 Monaten.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch unterscheidet sich zwischen den Studienarmen. Im Avelumab + Axitinib-Arm brachen 65,3 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit beiden Wirkstoffen ab. Im Sunitinib-Arm brachen 94,3 % der Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren in beiden Armen die Progression der Erkrankung und unerwünschte Ereignisse. Die Studie brachen im Avelumab + Axitinib-Arm 54,2 % der Patientinnen und Patienten ab, im Sunitinib-Arm waren dies 73,2 % der Patientinnen und Patienten. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in beiden Studienarmen der Tod der Patientin bzw. des Patienten.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 20 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 20: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 71
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Javelin Renal 101		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,2 [3,6; 15,7]	4,1 [1,6; 7,8]
Mittelwert (SD)	10,5 (7,7)	5,8 (5,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1;Q3]	14,8 [7,0; 18,6]	9,5 [4,5; 16,3]
Mittelwert (SD)	13,5 (7,7)	10,8 (7,3)
Symptomatik (FKSI-DRS)		
Median [Q1; Q3]	9,2 [2,8; 15,2]	2,9 [1,4; 6,4]
Mittelwert (SD)	9,8 (7,7)	4,8 (5,2)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^b	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^b	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	9,8 [4,4; 15,6]	4,5 [1,9; 8,4]
Mittelwert (SD)	10,9 (7,5)	6,3 (5,2)
a. Die Angaben zur Behandlungsdauer im Avelumab + Axitinib-Arm beziehen sich auf die maximale Dauer der Therapie mit Avelumab oder Axitinib.		
b. siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung		
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war im Avelumab + Axitinib-Arm mit 9,2 Monaten mehr als doppelt so lang wie im Sunitinib-Arm mit 4,1 Monaten. Dieser Unterschied in der medianen Behandlungsdauer spiegelt sich auch in den medianen Beobachtungsdauern der Endpunkte zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen wider.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 in Abschnitt 2.3.1.2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (FKSI-DRS)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 21 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
Javelin Renal 101	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	ja
<p>a. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen – folgende MedDRA-PTs waren ausgeschlossen: Krebschmerzen, Progression der Erkrankung, Metastasen im Zentralnervensystem, Nierenkrebs, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen, Tumorthrombose</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypothyreose (PT, UEs)“</p> <p>c. zu großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>e. Es liegen keine verwertbaren Daten vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 22 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
Javelin Renal 101	N	N	H ^{c, d, e}	– ^f	– ^g	H ^e	H ^e	H ^c	– ^h	– ^h	H ^{c, e, i}

a. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen – folgende MedDRA-PTs waren ausgeschlossen: Krebs Schmerzen, Progression der Erkrankung, Metastasen im Zentralnervensystem, Nierenkrebs, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen, Tumorthrombose
 b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hypothyreose (PT, UEs)“
 c. unverblindetes Studiendesign (keine Auswirkung bei denjenigen spezifischen unerwünschten Ereignissen, die schwer oder schwerwiegend sind)
 d. großer Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 Prozent), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 f. zu großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 g. Endpunkt nicht erhoben, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung
 h. Es liegen keine verwertbaren Daten vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.
 i. Trotz hohen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (FKSI-DRS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies ist durch den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %),

die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, und die darüber hinausgehende unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen sowie die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bedingt. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch stimmt mit der des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für die ausgewählten spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs trägt zudem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch wird auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig ansieht.

Endpunkte, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, wurden nicht erhoben. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), immunvermittelte UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte erfolgt daher keine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 23 und Tabelle 24 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A.2 dargestellt. Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und dem Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B.2.

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Javelin Renal 101					
Mortalität					
Gesamtüberleben	72	21,2 [14,7; 26,3] 33 (45,8)	71	11,0 [7,8; 16,5] 45 (63,4)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,005
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	72	0,1 [0,0; 0,2] 72 (100,0)	70	0,2 [0,2; 0,4] 69 (98,6)	–
SUEs ^b	72	9,8 [3,5; n. e.] 38 (52,8)	70	6,5 [3,8; n. e.] 31 (44,3)	0,94 [0,58; 1,52]; 0,787
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3) ^b	72	1,9 [1,4; 3,1] 59 (81,9)	70	2,2 [1,4; 4,1] 48 (68,6)	1,08 [0,73; 1,59]; 0,699
Abbruch wegen UEs ^c	72	16,9 [9,0; n. e.] 29 (40,3)	70	n. e. [10,3; n. e.] 13 (18,6)	1,81 [0,93; 3,51]; 0,075
spezifische UEs					
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^d				
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^d				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	72	n. e. 7 (9,7)	70	n. e. 14 (20,0)	0,32 [0,13; 0,81]; 0,012
Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	72	n. e. 21 (29,2)	70	n. e. 7 (10,0)	2,92 [1,24; 6,90]; 0,011
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	72	n. e. 5 (6,9)	70	7,1 [5,6; n. e.] 25 (35,7)	0,11 [0,04; 0,28]; < 0,001
Hypothyreose ^e (PT, UEs)	72	n.e. [9,7; n. e.] 21 (29,2)	70	n. e. 4 (5,7)	4,49 [1,54; 13,13]; 0,003

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; bei Gesamtüberleben: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada und Westeuropa vs. Rest der Welt)</p> <p>b. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen</p> <p>c. Die Angaben beziehen sich im Interventionsarm auf den Abbruch von mindestens 1 Wirkstoff (Avelumab oder Axitinib).</p> <p>d. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>e. Die meisten dieser Patientinnen und Patienten (15 [20,8 %] im Avelumab + Axitinib-Arm bzw. 3 [4,3 %] im Sunitinib-Arm) hatten ein Ereignis vom CTCAE-Grad 2, das mit Symptomatik einhergeht.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib			Sunitinib			Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib MD [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf MW ^a [95 %-KI]	
Javelin Renal 101							
Morbidity							
Symptomatik (FKSI-DRS) ^b	61	27,1 (5,38)	30,33 [29,36; 31,31]	50	26,6 (5,24)	28,24 [26,90; 29,57]	2,09 [0,45; 3,74]; 0,014 SMD: 0,49 [0,11; 0,87]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ^d							
<p>a. MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den pro Behandlungsgruppe über den Studienverlauf gemittelten Fragebogenwerten dar. Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung sind nicht im Modell enthalten.</p> <p>b. niedrigere Werte im Vergleich zu Behandlungsbeginn bedeuten eine Verschlechterung, höhere Werte eine Verbesserung; positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>c. zu großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>d. siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch gegebenenfalls von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortality

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Die

Subgruppenanalyse nach diesem Merkmal wird in der vorliegenden Datensituation jedoch als unsicher angesehen. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ähnlich zu Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt hierbei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Aussage zum Zusatznutzen für den einzelnen Endpunkt trifft, sondern stattdessen für die Endpunktkategorie Morbidität, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten PFS, Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zur Bewertung heranzieht aber keine Aussage zum Zusatznutzen für den einzelnen Endpunkt trifft, sondern stattdessen für die Endpunktkategorie Morbidität, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten PFS, Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen des von ihm zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogenen FKSI-19 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Der pU trifft keine Aussage zu einem höheren oder geringeren Schaden für einzelne Endpunkte. Stattdessen beschreibt er, dass sowohl positive und negative Effekte bei den von ihm herangezogenen Endpunkten vorlägen und insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt sei. Auf eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von der des pU abweicht, wird daher im Folgenden verzichtet.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs)

Für die Endpunkte Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (alternative Aufteilung: Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für bestimmte Endpunkte der Studie Javelin Renal 101 sowie nur für die Gesamtpopulation und nicht für die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs liegen keine Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor.

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) gibt der pU für das Subgruppenmerkmal Region an, dass der p-Wert für den Interaktionstest nicht berechenbar sei. Dies ist offensichtlich dadurch begründet, dass für die Subgruppe Nordamerika keine Werte vorliegen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in diesem Fall von einer eigenen Interaktionstestung abgesehen, da in der vorliegenden Datensituation für keine der Subgruppen ein vom Ergebnis für die gesamte Teilpopulation (kein klinisch relevanter Effekt) abweichendes Ergebnis zu erwarten ist.

Interaktionstests werden betrachtet, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 25: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Javelin Renal 101						
Gesamtüberleben						
Region						
Nordamerika	16	17,7 [6,4; n. e.] 10 (62,5)	20	18,9 [5,8; 25,5] 12 (60,0)	0,90 [0,39; 2,10]	0,811
Europa	31	16,0 [9,1; n. e.] 14 (45,2)	40	11,6 [8,0; 16,9] 24 (60,0)	0,69 [0,36; 1,34]	0,272
Asien	14	23,8 [9,6; n. e.] 5 (35,7)	4	11,5 [2,8; n. e.] 3 (75,0)	0,45 [0,10; 1,91]	0,265
Rest der Welt	11	19,9 [2,8; n. e.] 4 (36,4)	7	4,2 [0,8; 13,5] 6 (85,7)	0,15 [0,04; 0,65]	0,005
Gesamt					Interaktion:	0,045 ^b
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test						
b. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Region im Cox-Modell						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität

Gesamtüberleben

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Region. Für die Subgruppen der Patientinnen und Patienten aus Europa sowie aus Nordamerika und Asien zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dabei weisen die Effektschätzungen in allen Subgruppen sowie der gesamten Teilpopulation in dieselbe Richtung. Die beschriebene Interaktion ist somit rein quantitativ. Sie wird stark vom Effekt der Subgruppe Rest der Welt (Australien, Israel, Neuseeland) bestimmt, mit nur 7 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und nur 11 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (siehe zugehörige Kaplan-Meier-Kurve in Anhang A.2). Daher wird die Subgruppenanalyse in der vorliegenden Datensituation als unsicher angesehen und die

Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der gesamten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Dennoch ist zu beachten, dass die Effektschätzung in der für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppe Europa näher am Nulleffekt liegt als diejenige der gesamten Teilpopulation. Deshalb kann ein Einfluss der Region auf die Effektschätzung nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben als nicht quantifizierbar eingestuft.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben daraus ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass dieser für die gesamte Teilpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet, dabei Subgruppenanalysen aber unberücksichtigt lässt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 26).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Spezifische UEs

Bei dem spezifischen UE Hypothyreose (PT, UEs) war die Mehrheit der aufgetretenen Ereignisse nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher wird dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieses Endpunkts vor.

Tabelle 26: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 21,2 vs. 11,0 HR: 0,50 [0,31; 0,81] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	mittlerer Wert im Studienverlauf: 30,33 vs. 28,24 MD: 2,09 [0,45; 3,74]; p = 0,014 SMD: 0,49 [0,11; 0,87] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs ^e	Median: 9,8 vs. 6,5 HR: 0,94 [0,58; 1,52]; p = 0,787	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^e	Median: 1,9 vs. 2,2 HR: 1,08 [0,73; 1,59]; p = 0,699	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: 16,9 vs. n. e. HR: 1,81 [0,93; 3,51]; p = 0,075	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,13; 0,81]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,92 [1,24; 6,90]; HR ^g : 0,34 [0,14; 0,81]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 26: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. 7,1 HR: 0,11 [0,04; 0,28]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypothyreose (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,49 [1,54; 13,13]; HR ^g : 0,22 [0,08; 0,65]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Liegt das KI für die zu Hedges' g ähnliche SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. d. zu großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden e. ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen f. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 27 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 27: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Hypothyreose (PT, UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie kein Endpunkt erhoben. Für immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau gibt es auf der positiven Seite einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt), die Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades betreffen. Diese werden insgesamt als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UEs, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nicht hinreichend messsicher ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein potenziell zu erwartender Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib bei den immunvermittelten UEs den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 28 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 28: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ^b	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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. In der Studie Javelin Renal 101 wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder aktiven Hirnmetastasen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die diese Charakteristika aufweisen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103-1115.

Pfizer. A study of avelumab with axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer (JAVELIN Renal 101): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.11.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006>.

Pfizer. A phase 3, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (MSB0010718c) in combination with axitinib (Inlyta) versus sunitinib (Sutent)) monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.12.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20.

Pfizer. Renal cell carcinoma: Javelin Renal 101: a phase 3, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (MSB0010718C) in combination with axitinib (Inlyta) versus sunitinib (Sutent) monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma; study B9991003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Pfizer. A phase 3, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (MSB0010718C) in combination with axitinib (Inlyta) versus sunitinib (Sutent) monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: study B9991003; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU stimmt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu und benennt folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom:

- für Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2; Fragestellung 1):
 - Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder
 - Monotherapie mit Pazopanib oder
 - Monotherapie mit Sunitinib
- für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3 ; Fragestellung 2):
 - Temsirolimus oder
 - Sunitinib

Der pU gibt an für die Bewertung des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen aus den Optionen Sunitinib auszuwählen, da die Zulassungsstudie von Avelumab einen direkten Vergleich gegenüber Sunitinib ermögliche.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avelumab in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll anhand verschiedener Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfolgen, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind.

Der pU betrachtet dabei entsprechend den Vorgaben des G-BA folgende 2 Teilpopulationen separat:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1)
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2)

In seinen Ausführungen zur Fragestellung weist der pU zudem darauf hin, dass ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt werden.

Die Fragestellung des pU sowie die getrennte Betrachtung der beiden Teilpopulationen ist sachgerecht. Eine Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt nicht, da die jeweiligen Teilpopulationen die relevanten Zielpopulationen für die Nutzenbewertung darstellen.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgende Punkte adäquat:

Intervention

Hinsichtlich der Intervention führt der pU an, dass neben der zulassungskonformen körpergewichtsunabhängigen Dosierung von Avelumab auch die körpergewichtsabhängige Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht berücksichtigt wird. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass diese Abweichung im Dosierungsschema von Avelumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst für beide Fragestellungen die RCT Javelin Renal 101, da in diese sowohl Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eingeschlossen wurden. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib geeignet und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie Javelin Renal 101 mithilfe der Items 2b bis 14 des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements zu beschreiben. Diese Angabe ist adäquat.

Das Design der Studie Javelin Renal 101 ist hinreichend beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Population

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulation. Die Angaben zu den Patientencharakteristika sind weitgehend ausreichend. Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 0, 1 oder 2 Risikofaktoren in der Teilpopulation 1 mit günstigem und intermediärem Risikoprofil liegen im Dossier des pU nicht vor.

Bildung der Teilpopulationen

In die Studie Javelin Renal 101 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Risikoprofil eingeschlossen. Dies entspricht den Zulassungen von Avelumab + Axitinib und Sunitinib [4-6].

Der pU gibt an im Dossier entsprechend den Vorgaben des G-BA die Unterteilung in 2 Teilpopulationen anhand des Risikoprofils gemäß IMDC-Score vorzunehmen und den Zusatznutzen separat für jede Teilpopulation abzuleiten. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich sachgerecht. Bei der Bildung der Teilpopulationen gemäß IMDC-Score liegt jedoch die im Folgenden beschriebene abweichende Definition eines der Risikofaktoren des IMDC-Scores vor, die der pU nicht begründet.

Im Dossier beschreibt der pU zunächst korrekt, dass der IMDC-Score die folgenden 6 Risikofaktoren berücksichtigt:

- Karnofsky-Performance-Status < 80 %
- Hämoglobin unterhalb des geschlechtsspezifischen Normwerts
- korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert
- Zeitraum von der initialen Diagnose bis zum Beginn einer systemischen Therapie < 1 Jahr

- absolute Neutrophilenzahl oberhalb des Normwerts
- absolute Thrombozytenzahl oberhalb des Normwerts

Anhand der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren werden Patientinnen und Patienten einem günstigen (0 Risikofaktoren), intermediärem (1–2 Risikofaktoren) oder ungünstigem (≥ 3 Risikofaktoren) Risikoprofil zugeordnet.

In den Studienunterlagen wurde als Risikofaktor für den IMDC-Score allerdings nicht ein Karnofsky-Performance-Status von $< 80\%$, sondern ein ECOG-PS von ≥ 2 definiert und der Karnofsky-Performance-Status wurde in der Studie nicht erhoben.

Diese abweichende Definition des Risikofaktors stellt die Relevanz der Teilpopulationen jedoch nicht infrage und bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

In der Teilpopulation 2 der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, definiert über einen IMDC-Score ≥ 3 , entsprechend dem Vorhandensein von mindestens 3 Risikofaktoren, sind alle Patientinnen und Patienten trotz der abweichenden Definition richtig klassifiziert. Das abweichende Kriterium eines ECOG-PS von ≥ 2 sollte auf keine Patientin bzw. keinen Patienten zugetroffen haben, da nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen wurden, und kann somit nicht zu den 3 Risikofaktoren beigetragen haben.

In der Teilpopulation 1 der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil, definiert über einen IMDC-Score 0–2, entsprechend dem Vorhandensein von 0, 1 oder 2 Risikofaktoren, ist unklar, ob eventuell einige der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1 nicht mehr dieser Teilpopulation zuzuordnen wären. Dies wäre dann der Fall, wenn diese einen Karnofsky-Performance-Status von $< 80\%$ und bereits einen IMDC-Score von 2 hätten, da dann der Karnofsky-Performance-Status von $< 80\%$ einen 3. Risikofaktor darstellen würde. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IMDC-Score von 2 liegen nicht vor. Eine eindeutige Umrechnung zwischen ECOG-PS und Karnofsky-Performance-Status ist zudem nicht möglich. Gemäß der textlichen Beschreibung in der Arbeit von Oken 1982 [9] kann ein ECOG-PS von 1 sowohl als Karnofsky-Performance-Status von 70 % (Risikofaktor) als auch von 80 % (kein Risikofaktor) interpretiert werden. Insgesamt wird aber davon ausgegangen, dass auch die Teilpopulation 1 eine hinreichende Annäherung an die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil darstellt. Zumal sich die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zwischen Teilpopulation 1 und 2, insbesondere hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1, mit einer vorherigen Nephrektomie sowie bezüglich der Zeit seit der Diagnose, unterscheiden.

Zielpopulation in der Studie Javelin Renal 101 nicht vollständig abgebildet

Durch die in der Studie Javelin Renal 101 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung nicht vollständig umfasst. Dies betrifft unterschiedliche Punkte, die im Folgenden beschrieben werden.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

In die Studie Javelin Renal 101 wurden nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Der pU nennt keine Gründe für den fehlenden Einschluss von Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelliger Histologie. Sowohl Avelumab + Axitinib als auch Sunitinib sind ebenfalls für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom zugelassen [4-6]. Solche Patientinnen und Patienten wurden jedoch in der Studie Javelin Renal 101 nicht untersucht und es liegen keine Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vor. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom getroffen werden.

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen wurden nur unter bestimmten Bedingungen in die Studie eingeschlossen, beispielsweise wenn eine Behandlung zuvor diagnostizierter Hirnmetastasen abgeschlossen war, sich die Patientinnen und Patienten von den akuten Folgen einer Strahlentherapie oder Operation vor Randomisierung erholt hatten, seit mindestens 4 Wochen keine Kortikosteroidtherapie dieser Metastasen mehr erfolgte und die Patientinnen und Patienten neurologisch stabil waren. Für die Population der Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen kann daher keine Aussage zum Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib getroffen werden.

ECOG-PS

In die Studie Javelin Renal 101 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Der pU nennt keine Gründe für den fehlenden Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1. Sowohl Avelumab + Axitinib als auch Sunitinib sind ebenfalls für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 zugelassen [4-6]. Solche Patientinnen und Patienten wurden jedoch in der Studie Javelin Renal 101 nicht untersucht und es liegen keine Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 vor. Daher ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 übertragen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studie Javelin Renal 101 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er gibt an diese Einschätzung auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen, da keine Daten aus dem Versorgungskontext für die Teilpopulationen vorlägen. Der pU bezieht sich vornehmlich auf Daten des Robert Koch-Instituts zu Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom [10] sowie auf Daten aus einem

deutschen Register für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zu Beginn einer Erstlinientherapie [11].

Der pU führt an, dass das mittlere und mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie Javelin Renal 101 zwar etwas niedriger läge als das von Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland, dass aufgrund des relativ kleinen Unterschieds aber trotzdem von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werde. Zudem entspräche die Geschlechterverteilung in der Studie der beim Nierenkarzinom in Deutschland und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorheriger Nephrektomie stimme mit der Analyse des deutschen Registers für das Nierenzellkarzinom überein. Die Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland werde durch den hohen Anteil von Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sowie 39 % mit europäischer Abstammung gestützt. Des Weiteren entsprächen die Bedingungen unter denen die Studienteilnehmer die Behandlung abbrechen sollten der klinischen Versorgungsrealität. Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil seien vergleichbar zu anderen Studien zur Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms, allerdings ließen Registerdaten im Versorgungsalltag auf einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil schließen. Insgesamt entsprächen die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sowie die Studienbedingungen somit der deutschen Versorgungsrealität.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Das offene Studiendesign wird bei jedem Endpunkt einzeln in der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Wenn nicht anders erwähnt, gilt die Beurteilung für beide Teilpopulationen. In Übereinstimmung mit dem pU wird den endpunktübergreifenden Aspekten ebenso wie dem Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial zugeordnet.

Therapieabbruch und Datenerhebung

In der Teilpopulation 1 der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil brachen im Interventionsarm 191 Patientinnen und Patienten ($191/365 = 52,3\%$) beide Wirkstoffe der Therapie ab oder traten die Therapie gar nicht erst an. Davon brachen 100 Patientinnen und Patienten den Wirkstoff Avelumab sowie 103 Patientinnen und Patienten den Wirkstoff Axitinib aufgrund von Progression ab ($100/365 = 27,4\%$ und

103/365 = 28,2 %). Im Kontrollarm waren es 268 Patientinnen und Patienten (268/372 = 72,0 %), davon 165 Patientinnen und Patienten (165/372 = 44,4 %) aufgrund von Progression.

In der Teilpopulation 2 der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil brachen im Interventionsarm 47 Patientinnen und Patienten (47/72 = 65,3 %) beide Wirkstoffe der Therapie ab oder traten die Therapie gar nicht erst an. Davon brachen 19 Patientinnen und Patienten den Wirkstoff Avelumab sowie 21 Patientinnen und Patienten den Wirkstoff Axitinib aufgrund von Progression ab (19/72 = 26,4 % und 21/72 = 29,2 %). Im Kontrollarm waren es 67 Patientinnen und Patienten (67/71 = 94,4 %), davon 39 Patientinnen und Patienten (39/71 = 54,9 %) aufgrund von Progression.

In beiden Teilpopulationen ist damit die Beobachtungszeit für alle Endpunkte, deren Beobachtung an die Zeit unter Studienbehandlung geknüpft ist, ausgenommen Abbruch wegen UEs, deutlich verkürzt. Dies ist zudem stärker im Kontrollarm der Fall. Dabei ist ein Großteil der Abbruchgründe wie z. B. Progression potenziell informativ für das Auftreten bzw. Nichtauftreten von Ereignissen, bzw. die Veränderung anderer Endpunkte.

Patientenberichtete Endpunkte

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte, erhoben über den FKSI-DRS und die VAS des EQ-5D, als hoch angesehen. Dies ist durch das offene Studiendesign begründet. Darüber hinaus fehlen in den MMRM-Auswertungen des FKSI-DRS in beiden Teilpopulationen und der VAS des EQ-5D in Teilpopulation 1 über 10 % der Patientinnen und Patienten vollständig. In den MMRM-Auswertungen werden zudem nur Werte berücksichtigt, die unter Behandlung erhoben wurden. Dies und weitere, individuell bedingte Ausfälle, führen zu einem im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebogen, der sich zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterscheidet und sich nicht hauptsächlich durch Todesfälle erklären lässt. Damit gilt die beschriebene Verkürzung der Beobachtungsdauern.

In der Teilpopulation 2 der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ist die Differenz zwischen den Prozenten der Patientinnen und Patienten, die aus den beiden Armen vollständig in der MMRM-Auswertung der VAS des EQ-5D fehlen, größer als 15 %. Die Daten werden deshalb nicht zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen.

UE-Endpunkte außer Abbruch wegen UEs

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden nur bis 90 Tage nach Behandlungsende oder Beginn einer Folgetherapie, falls diese früher begonnen wurde, erhoben. In die vom pU vorgelegten Analysen gingen sogar nur die Ereignisse ein, die in den ersten 30 Tagen nach Behandlungsende oder bis zum Beginn einer Folgetherapie, falls diese früher begonnen wurde, auftraten. Somit gilt die beschriebene Verkürzung der Beobachtungsdauern für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, ausgenommen für Abbruch wegen UEs. Dies ist zudem häufiger im Kontrollarm der Fall. Es ergibt sich im Gegensatz zur Bewertung durch den pU ein hohes

Verzerrungspotenzial. Für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs trägt zudem das offene Studiendesign zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Allerdings wird bei Fragestellung 1 für die Endpunkte Dysfonie (PT, UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie bei Fragestellung 2 für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) aufgrund der jeweiligen Effektgröße nicht davon ausgegangen, dass die durch möglicherweise informative Gründe verkürzten Beobachtungszeiten die beobachteten Effekte infrage stellen. Daher ist bei diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Abbruch wegen UEs

Entgegen der Beurteilung des pU ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für Abbruch wegen UEs aufgrund des offenen Studiendesigns. Dass auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführende Ereignisse enthalten sind, trägt zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der primär geplanten, stratifizierten Analyse nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (erhoben per Interactive-Response-Technology[IRT]-System) verschiedene, ebenfalls a priori geplante Sensitivitätsanalysen dar: Per-Protocol-Analyse, unstratifizierte Analyse, Analyse stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung aus dem Case Report Form (CRF). Keine dieser Sensitivitätsanalysen stellt das Ergebnis der primär herangezogenen Analyse infrage. Insbesondere die Analyse, die – wie das zur Subgruppenanalyse verwendete Modell – unstratifiziert ist, steht dem Ergebnis der primär herangezogenen Analyse in beiden Teilpopulationen nicht entgegen.

Auswertungspopulationen

Den Analysen des pU zu Nebenwirkungsendpunkten liegt die Sicherheitspopulation zugrunde, das heißt die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis 1 Studienmedikation erhalten hatten, wobei die Patientinnen und Patienten „wie behandelt“ Eingang in die Auswertung fanden. Das heißt, die Daten einer Person, die zuerst fälschlicherweise eine andere Medikation

als die ihr durch die Randomisierung zugeteilt erhielt, wurden in der Auswertung in dem Behandlungsarm berücksichtigt, dessen Medikation die Person zuerst erhalten hatte. Diese Auswertung „wie behandelt“ ist für den Zweck einer Nutzenbewertung nicht angemessen. Allerdings lässt sich nachvollziehen, dass ein Tausch der Arme in der Auswertung wegen einer Behandlung entgegen der Randomisierungszuteilung nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen haben kann. Daher ist dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Standardisierte Mittelwertdifferenz

Bei Endpunkten, die über Mittelwertdifferenzen (MDs) beurteilt werden, kann im Fall von statistischer Signifikanz zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine SMD herangezogen werden. Als maßgeblichen Effektschätzer benennt der pU Hedges' g, welches er nach eigenen Angaben basierend auf dem Least-Squares-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts aus einem MMRM-Modell berechnet. Eine Formel dazu wird nicht angegeben, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsarme gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Das Ergebnis weicht geringfügig von dem des pU ab. Da sich aber kein Unterschied in der Beurteilung der klinischen Relevanz ergibt, werden die Berechnungen des pU in dieser Bewertung dargestellt und als SMD bezeichnet.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie Javelin Renal 101 ist der Endpunkt Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Dieser wird zur Nutzenbewertung herangezogen.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS ist in der Studie Javelin Renal 101 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Dokumentation einer Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt mithilfe bildgebender Verfahren entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 [12].

Der pU schätzt das PFS als patientenrelevant ein. Dies begründet er damit, dass die EMA und die Food and Drug Administration (FDA) das PFS unter bestimmten Bedingungen als primären Studienendpunkt befürworten und akzeptieren [13-15]. Aufgrund einer sehr schlechten Überlebensprognose von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom seien zudem die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumorwachstums

wichtige Therapieziele und das PFS stelle demnach einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne einer Reduktion der Morbidität dar. Der pU führt weiter an, dass mit einer Krankheitsprogression körperliche und psychische Belastungen für die Patientinnen und Patienten einhergehen und eine Therapieumstellung nach einer Progression eine weitere Erschwerung der individuellen Lebensumstände bedeute. Ebenfalls sei die Angst vor einer Progression belastend für die Patientinnen und Patienten [16] und die Verzögerung einer Progression werde von Patientinnen und Patienten als Vorteil wahrgenommen [17,18]. Da das Nierenzellkarzinom anfangs in vielen Fällen weitgehend symptomfrei verläuft [19], sei es für eine patientengerechte Behandlung wichtig eine Progression vor Auftreten von Symptomen zu erkennen. Dies sei durch die bildgebende Verlaufskontrolle möglich.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung wird daher, abweichend vom pU, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Unterstützend stellt der pU unter dem Endpunkt PFS zudem die objektive Ansprechrate (ORR) und das progressionsfreie Überleben unter der Folgetherapie (PFS2) dar. Die ORR war operationalisiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der Studie ein teilweises oder komplettes Ansprechen erreichten. Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte dabei ebenfalls mithilfe bildgebender Verfahren entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1. Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Folgetherapie, sofern bereits eine 1. Progression erfolgt ist bevor die Folgetherapie begonnen wurde, oder als die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Als Versagen der Folgetherapie wurde entweder das Auftreten einer Progression unter der Folgetherapie oder der Abbruch der Folgetherapie gewertet. Die Feststellung der Progression erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1. Der pU betrachtet die ORR und das PFS2 als supportive Analysen und zieht diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Beide Endpunkte sind in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (FKSI-DRS): eingeschlossen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erhoben, bei dem es sich um eine Subskala des FKSI-15 handelt. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen zur Erhebung spezifischer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Zur Beantwortung werden jeweils 5 Möglichkeiten vorgegeben. Niedrigere Werte des FKSI-DRS-Gesamtscores beschreiben eine höhere Belastung durch die Symptome [20,21].

Der pU legt als primäre Analyse eine a priori geplante MMRM-Auswertung zur Änderung der krankheitsbedingten Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore) über den Studienverlauf vor. Als supportive Analysen stellt der pU zusätzlich Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung

sowie der Zeit bis zur 1. endgültigen Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 3 Punkten dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Nur die Responderanalyse der Zeit bis zur 1. Verschlechterung um eine MID von 3 Punkten war a priori definiert. Um die Validität der MID zu zeigen, bezieht der pU sich auf die Arbeit von Cella 2007 [20]. In der vom pU zitierten Quelle berichteten nur sehr wenige Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptomatik, sodass auf Basis dieser Arbeit keine valide MID abgeleitet werden kann (für eine ausführliche Begründung siehe A18-13 [22]). Die Responderanalysen zum FKSI-DRS werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In Übereinstimmung mit dem pU werden die MMRM-Auswertungen des FKSI-DRS-Gesamtscores zur Nutzenbewertung herangezogen.

Als weitere supportive Analysen präsentiert der pU den zeitlichen Verlauf der Symptomatik während der Studie, sowie post hoc MMRM-Auswertungen weiterer Subskalen (DRS-Physical[P], DRS-Emotional[E] und Treatment Side Effects [TSE]) sowie einzelner Items des Fragebogens FKSI-19 („Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“, „Ich bin erschöpft“, „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“). Die vom pU vorgelegten Subskalen sind nicht validiert, die Einzelitems „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ sind bereits im FKSI-DRS enthalten und das Einzelitem „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ bildet nicht die Symptomatik ab. Diese werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie Javelin Renal 101 über die VAS des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [23].

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als primäre Auswertung legt der pU eine a priori geplante MMRM-Analyse zur mittleren Änderung im Studienverlauf vor. Als supportive Analysen stellt der pU post hoc durchgeführte Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte sowie den zeitlichen Verlauf der Veränderung des Gesundheitszustands gegenüber dem Ausgangswert dar. Der pU legt jedoch keine Quellen zur Validität der MIDs vor, sondern verweist lediglich darauf, dass diese vom G-BA regelmäßig im Beschluss abgebildet werden.

Eine MID von 7 bzw. 10 Punkten wird für die VAS des EQ-5D nicht als valide angesehen (für eine ausführliche Begründung siehe die Nutzenbewertung A18-33 [24]). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher, in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU, die MMRM-Auswertungen herangezogen. Die Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung werden nicht zur Bewertung herangezogen (die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang D.1 dargestellt).

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) liegen für die MMRM-Auswertung jedoch keine verwertbaren Daten vor, da ein zu großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, besteht. Es ist zu vermuten, dass sich diese Differenz von > 15 % in den Anteilen der fehlenden Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme auf die Auswertung der Responderanalysen per Cox-Modell übertragen lassen: Auch bei formalem Einschluss aller Patientinnen und Patienten müssen Patientinnen und Patienten, die keinen Startwert oder keinen Vergleichswert im Studienverlauf haben, direkt zu Beginn zensiert werden, sodass sie keine Information zur Analyse per Cox-Modell beisteuern. Daher liegen für Fragestellung 2 auch für die Responderanalysen keine verwertbaren Daten vor (siehe Anhang D.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FKSI-19: nicht eingeschlossen

Der pU ordnet den Fragebogen FKSI-19 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und zitiert dazu eine Reihe von Quellen [20,21,25-27].

Der FKSI-19 ist eine um 4 Fragen erweiterte Version des Fragebogens FKSI-15. Bei dem FKSI-15 handelt es sich um einen aus 15 Fragen bestehenden krankheitsspezifischen Fragebogen, der auch die 9 Fragen des FKSI-DRS umfasst. Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Auch die Entwickler hatten den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [25]. Für den FKSI-19 ist nicht beschrieben anhand welcher Kriterien die 4 im Vergleich zum FKSI-15 neu aufgenommenen Items ausgewählt wurden, und die Reliabilität dieser Items wurde nicht untersucht [21]. Der FKSI-19 ist somit nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden und wird abweichend vom pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die vom pU als supportive Analyse dargestellte Subskala FKSI-Functional and Well Being ist daher ebenfalls nicht geeignet die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden und wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen

Der pU legt für die Endpunkte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowohl auf der Ebene der Gesamtraten als auch auf den Ebenen Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter

Begriff (PT) des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) mehrere Auswertungen vor. Primär sind dies Ereigniszeitanalysen für den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende der Behandlung bzw. bis zu Beginn einer Folgetherapie (je nachdem was zuerst eintritt). Zudem stellt er das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10 und Tabelle 20) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Als supportive Analyse nimmt der pU für die Gesamtraten zu den Endpunkten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zudem eine Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor. Zu diesem Zweck schließt der pU folgende PTs aus dem MedDRA aus der Auswertung aus: Krebschmerzen, Progression der Erkrankung, Metastasen im Zentralnervensystem, Nierenkrebs, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen und Tumorthrombose.

Bei der Sichtung der in der Studie Javelin Renal 101 aufgetretenen UEs und schweren UEs wurden keine weiteren offensichtlichen Ereignisse identifiziert, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, sodass die vom pU ausgeschlossenen Ereignisse als hinreichend vollständig angesehen werden. Daher werden, abweichend vom Vorgehen des pU, die Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, als sachgerechte Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU legt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs auf der Ebene der Gesamtrate primär Ereigniszeitanalysen vor und stellt zudem das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10 und Tabelle 20) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Dabei stellt der pU sowohl Auswertungen zur Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffe als auch Auswertungen zur Zeit bis zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoff im Interventionsarm dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoff im Interventionsarm herangezogen, da jedes UE, das zu einem Abbruch der Therapie führt, relevant ist.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs nimmt der pU keine Analysen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

- Spezifische UEs: eingeschlossen, aber teilweise keine verwertbaren Daten

Der pU legt in Modul 4 A Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelten UEs (immunvermittelte UEs, schwere immunvermittelte UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] und schwerwiegende immunvermittelte UEs) und zu infusionsbedingten Reaktionen (infusionsbedingte Reaktionen UEs,

schwere infusionsbedingte Reaktionen und schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen) als UEs von besonderem Interesse vor. Für diese spezifischen UEs liegen jedoch keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor (zur Begründung siehe unten).

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko-profil):

- Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Dyspepsie (PT, UEs)
- Schüttelfrost (PT, UEs)
- Pruritus (PT, UEs)
- Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Dysfonie (PT, UEs)
- Geschmacksstörung (PT, UEs)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])
- Hypothyreose (PT, UEs)

Zusätzlich für beide Fragestellungen:

- Immunvermittelte UEs

In der Studie Javelin Renal 101 wurden mögliche immunvermittelte UEs zunächst anhand einer a priori definierten Liste von PTs ermittelt. Eine Auflistung dieser PTs stellt der pU in Modul 4 A in Anhang 4-G dar. Um als immunvermitteltes UE zu gelten, musste allerdings

zusätzlich eine Behandlung (z. B. mit Kortikosteroiden oder mit einer Hormontherapie) erfolgen und es durfte keine klare alternative Erklärung für das UE außer der immunvermittelten Ätiologie vorliegen und / oder es musste eine Histopathologie / Biopsie vorliegen, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war.

Diese vom pU gewählte Operationalisierung ist durch die kausale Verknüpfung mit einer erfolgten Behandlung sowie dem Fehlen einer klaren alternativen Ätiologie nicht hinreichend messsicher, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse erfasst werden. Die Daten zu immunvermittelten UEs sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

▫ Infusionsbedingte Reaktionen

In der Studie Javelin Renal 101 wurden infusionsbedingte Reaktionen anhand einer a priori definierten Auswahl von PTs ermittelt. Diese stellt der pU in Modul 4 A in Anhang 4-G dar. Infusionen wurden in der Studie Javelin Renal 101 allerdings nur im Interventionsarm verabreicht, im Kontrollarm erhielten Patientinnen und Patienten aber beispielsweise keine Placeboinfusion. Infusionsbedingte Reaktionen können somit nur im Interventionsarm erhoben werden und es ist demnach keine Aussage zu einem Vergleich zwischen den Studienarmen möglich. Zudem wird in dieser Situation davon ausgegangen, dass jedes im Interventionsarm aufgetretene Ereignis auf den Wirkstoff zurückzuführen ist, wobei der Unterschied zwischen den Studienarmen bei Vergleich zu einer Placeboinfusion vermutlich geringer wäre. Daher liegen aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 bzw. Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und ist weitestgehend sachgerecht. Zwar wird in Modul 4 A beschrieben, dass die beiden Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, ECOG-PS (0 oder 1) und Region (USA oder Kanada und Westeuropa oder Rest der Welt), nicht in den Subgruppenanalysemodellen verwendet werden. Das im statistischen Analyseplan dargestellte Modellschema für Subgruppenanalysen enthält aber eine als „Faktoren“ bezeichnete Größe, die im Text nicht beschrieben wird, und für die unklar bleibt, was damit genau gemeint ist. Damit kann nicht beurteilt werden, ob ein Einbezug der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung geplant war. Diese Unsicherheit verschlechtert die Einschätzung der Daten nicht über das im Verzerrungspotenzial beschriebene Maß hinaus.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A mehrere Subgruppenmerkmale, die nur für einige Endpunkte (u. a. Gesamtüberleben und PFS) und nur für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen, a priori festgelegt waren. Von diesen werden für die vorliegende Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (alternative Aufteilung: Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)

Der pU führt post hoc im Dossier auch eine Subgruppenanalyse für das Merkmal PD-L1-Status (positiv [≥ 1 %] vs. negativ [< 1 %] vs. unbekannt / keine Angabe) durch. Abweichend vom pU wird der PD-L1-Status nicht als Subgruppenmerkmal herangezogen. Anders als in der Indikation Lungenkarzinom [28] erscheint die Bedeutung des PD-L1-Status als Prognosefaktor oder Merkmal zur Therapieentscheidung beim Nierenzellkarzinom bislang unklar. Es zeigen sich Hinweise darauf, dass sich die PD-L1-Expression zwischen Primärtumor und Metastasen unterscheidet. Darüber hinaus werden unterschiedliche Cut-off-Werte und Analysemethoden beschrieben, die zur Bestimmung des PD-L1-Status eingesetzt werden [29]. Die aktuelle Leitlinie zum Nierenzellkarzinom gibt keine Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom PD-L1-Status und gibt für den PD-1-Inhibitor Nivolumab z. B. an, dass die Wahl der Therapie unabhängig vom PD-L1-Status erfolgen sollte [7].

Des Weiteren wurden vom pU Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) durchgeführt. Da die vorliegende Nutzenbewertung bereits getrennt für die Patientenpopulationen gemäß dem Risikoprofil nach IMDC-Score erfolgt (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil; Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil), wird dieses Merkmal nicht zusätzlich mittels Subgruppenanalyse betrachtet.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs liegen keine Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU erläutert, dass es sich bei der Studie Javelin Renal 101 um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multinationale und multizentrische Studie handelt, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen sei. Er führt an, dass die Studie Javelin Renal 101 Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil (nach IMDC-Score) umfasse. Die Darstellung des Zusatznutzens erfolge in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA separat für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) und die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3). Für beide Teilpopulationen sei ein direkter Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib möglich.

Die Ergebnisse der Studie Javelin Renal 101 bewertet der pU als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Patientencharakteristika zeigen in beiden Teilpopulationen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sei als niedrig einzustufen. Die von ihm herangezogenen Endpunkte sieht der pU als valide und patientenrelevant an. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie der Endpunkte zur Sicherheit sei niedrig, da diese anhand objektiver bzw. standardisierter Kriterien erfasst wurden. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet der pU als hoch. Des Weiteren führt der pU an, dass die Studie noch laufend sei und für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil nur vorläufige Daten zum Gesamtüberleben vorlägen, da bisher wenig Todesfälle aufgetreten seien. Für alle anderen Endpunkte lägen jedoch belastbare Daten vor. Insgesamt sei aufgrund der hohen Aussagekraft der Studie Javelin Renal 101 für beide Teilpopulationen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis einzustufen.

Bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials, der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte sowie der Aussagewahrscheinlichkeit wird dem pU nur in Teilen zugestimmt (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

In der Gesamtschau leitet der pU für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) für Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dies begründet der pU damit, dass sich in der Kategorie Morbidität basierend auf den Ergebnissen zu den von ihm herangezogenen Endpunkten PFS, EQ-5D VAS und FKSI-DRS insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib ergebe. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Kategorie Sicherheit ergebe sich insgesamt ein ausgewogenes Bild, sodass ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt sei. Zudem führt der pU an, dass aufgrund des frühen Zeitpunkts des vorliegenden Datenschnitts noch keine finale Bewertung des Effekts auf das Gesamtüberleben möglich sei. Daher könne ein Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität bislang nicht belegt werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Validität und Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Insgesamt ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau leitet der pU für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) für Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dies begründet der pU zum einem mit dem Vorliegen eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben. Aufgrund der höheren Mortalität in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lägen in diesem Fall für das Gesamtüberleben bereits belastbare Daten vor. Des Weiteren führt der pU an, dass sich in der Kategorie Morbidität basierend auf den Ergebnissen zu den von ihm herangezogenen Endpunkten PFS, EQ-5D VAS und FKSI-DRS insgesamt ein Hinweis auf

einen geringen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib erbe. Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeige sich, basierend auf den Ergebnissen des vom pU zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogenen Instruments FKSI-19, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für die Kategorie Sicherheit erbe sich insgesamt ein ausgewogenes Bild, sodass ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt sei.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Validität und Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Insgesamt ergibt sich für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in den Abschnitten 2.3.3, 2.4.3 und 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

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 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Nierenzellkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Demnach ist Avelumab in Kombination mit Axitinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) [4].

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU weist daraufhin, dass das metastasierte Nierenzellkarzinom trotz zielgerichteter Therapie noch immer eine schlechte Prognose aufweist und eine Therapie, z. B. mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) das Ansprechen nur selten vollständig und dauerhaft verbessere. Die Kombination eines Checkpoint-Inhibitors mit einem Vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Inhibitor hat laut pU aufgrund der komplementären Wirkmechanismen das Potenzial einer erhöhten Wirksamkeit.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Inzidenz und Prävalenz der Nierentumore gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10-Code C64) basieren auf den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI). Der pU betrachtet die Daten in der Altersgruppen 0 bis > 85 Jahre. Er erläutert, dass der Anteil der 0- bis 19-jährigen Patientinnen und Patienten bei 0,7 % [30] liegt. Er vernachlässigt diesen Anteil und geht davon aus, dass die Angaben für die gesamte

Bevölkerung näherungsweise denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden kann.

Als Ausgangswert prognostiziert der pU die Inzidenzrate des Nierenkarzinoms für das Jahr 2019 anhand einer linearen Regression auf Basis der vom ZfKD berichteten Inzidenzen für die Jahre 1999 bis 2014 für Männer und für die Jahre 2009 bis 2014 für Frauen [10,30] und überträgt diese auf die Angaben der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [31]. Analog dazu prognostiziert der pU die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms. Grundlage seiner Schätzung bilden abweichend dazu die vom ZfKD berichteten rohen 1-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2004 bis 2014 für Männer und ab dem Jahr 2009 bis 2014 für Frauen [30,31].

Für die Untergrenze zieht er alleinig die von ihm prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2019 heran und erhält 15 403 Patientinnen und Patienten. Für die Obergrenze bestimmt er die Summe der Inzidenz für das Jahr 2019 und die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 und berechnet somit 29 337 Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom.

Der pU grenzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten über 4 Rechenschritte auf die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der pU geht von einem Anteil von 96 % der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom an allen neu Erkrankten mit Nierentumoren in Deutschland aus und zieht dazu die Angaben des RKI mit einer Datenbasis aus 2013 / 2014 [10] heran. Er berechnet eine Spanne von 14 787 bis 28 164 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom im Erwachsenenalter für das Jahr 2019.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom im Wesentlichen dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zuzuordnen ist.

Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass zum einen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden (Schritt 2a). Zum anderen sind Patientinnen und Patienten dazuzuzählen, die in den Vorjahren in den Stadien I bis III neu diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren (Schritt 2b).

Schritt 2a) 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 [32] ermittelt der pU zunächst die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose.

Demnach werden bei Erstdiagnose 13,5 % dem Stadium IV zugeordnet [32]. Unter Berücksichtigung eines Beitrags der ADT [33] und dem darin berichteten, stabil gebliebenen Anteil der Tumorstadien 3 und 4 (T3, T4) in den Jahren 2000 bis 2016 [33], verwendet der pU den Anteil von 13,5 % der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV auch für das Jahr 2019. Es ergeben sich somit 1996 bis 3802 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom und Erstdiagnose in Stadium IV.

Schritt 2b) Zum anderen werden von den 86,5 % der Patientinnen und Patienten in Stadium I bis III diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Die Grundlage dafür ist das Ergebnis einer Auswertung einer internationalen Datenbank von Wolff et al. aus dem Jahr 2016 [34]. Über einen Zeitraum der Nachbeobachtung im Median von 53 Monaten traten bei 15,2 % von insgesamt 8873 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation ein Rezidiv auf. [34]. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilaterale adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [34]. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die in Stadium I bis III neu diagnostiziert werden. Er berechnet somit eine Spanne von 1944 bis 3703 erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit Progression ins Stadium IV im Jahr 2019.

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU Schritt 2a) und Schritt 2b) und berechnet eine Spanne von 3940 bis 7505 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem günstigen, intermediären oder ungünstigen Risikoprofil

Der pU verweist bezüglich der individuellen Risikoeinschätzung gemäß IMDC auf eine Publikation von Heng et al. aus dem Jahr 2013 [35]. Darin wurden 672 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom im Zeitraum von 2004 bis 2010 aus Kanada, USA, Südkorea, Singapur und Dänemark eingeschlossen. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Probanden erhielten erstmalig eine gezielte VEGF-Behandlung (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Axitinib oder Pazopanib), wobei eine vorherige Immuntherapie, beispielsweise als zielgerichtete Therapie der Zweitlinienbehandlung, ebenfalls möglich gewesen ist [35]. Den Angaben bezüglich den Charakteristika der inkludierten Studienpopulation ist zu entnehmen, dass 78 % eine vorherige Nephrektomie und 24 % eine vorangegangene Immuntherapie erhalten haben [35]. Die Klassifizierung richtet sich nach dem Vorhandensein von 0 (günstiges Risikoprofil), 1 bis 2 (intermediäres Risikoprofil) beziehungsweise ≥ 3 (ungünstiges Risikoprofil) von insgesamt 6 Risikofaktoren. Der populationsbasierten Analyse entnimmt der pU die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem günstigen, intermediären sowie ungünstigen Risikoprofil nach IMDC-Kriterien von 17 %, 52 % sowie 31 % [35]. Ausgehend von der abschließend errechneten Spanne aus Schritt 2 ermittelt der pU für das Jahr 2019 somit eine Anzahl von 2719 bis 5178 Patientinnen und Patienten mit günstigem oder intermediärem sowie 1221 bis 2327 mit ungünstigem Risikoprofil.

Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 88 % [36,37] ermittelt der pU eine Anzahl von 2393 bis 4557 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und eine Anzahl von 1074 bis 2048 mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Zur Ausgangsbasis und zu Schritt 2)

Für die Untergrenze setzt der pU neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Stadium IV (Inzidenz 2019) an und zieht Patientinnen und Patienten hinzu, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium neu erkrankt sind und im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Obergrenze zieht der pU zusätzlich die 1-Jahres-Prävalenz 2018 (Inzidenz 2019 + 1-Jahres-Prävalenz 2018) hinzu und bestimmt hierfür Patientinnen und Patienten, die im Stadium IV neu erkranken sowie diejenigen, die in 2018 neu in das Stadium IV progredieren. Daraus resultiert eine Überschätzung, da die Patientengruppen, die sich in 2018 in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und bereits in 2018 vermutlich eine Therapie erhalten haben. In 2019 kommen diese somit nicht mehr für eine Erstlinientherapie infrage. Die Verwendung der Inzidenz unter Berücksichtigung der Progression wäre für eine Erstlinientherapie ausreichend.

Zudem überträgt der pU sowohl auf die Untergrenze (Inzidenz) als auch auf die Obergrenze (Inzidenz plus der 1-Jahres-Prävalenz) Anteilswerte der Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Schritt 2), die sich auf die Inzidenz beziehen. Die Übertragung von Anteilswerten, die auf Basis der Inzidenz erhoben wurden und auf die Prävalenz übertragen werden, sind mit Unsicherheit behaftet, da sie sich z. B. hinsichtlich der Krankheitsstadien unterscheiden.

Zu Schritt 2)

Der pU beschreibt, dass durch die Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation einerseits eine Überschätzung der Zielpopulation möglich ist, da es Patientinnen und Patienten gibt, die im Stadium IV noch operabel sind. Da andererseits jedoch bereits Patientinnen und Patienten im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist, kann es sich laut pU auch um eine Unterschätzung handeln. Dies ist nachvollziehbar.

Zu Schritt 3)

Für die ausgewiesenen Anteile der Risikoeinschätzung gemäß IMDC in Heng et al. [35] besteht Unsicherheit. So ist unklar, inwieweit ein Anteilswert, der auf einer Patientenpopulation mit erhaltener Zweitlinientherapie beruht, auf Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinie infrage kommen, übertragbar ist. Demnach ist die Verteilung der Risikoprofile hinsichtlich der beiden Fragestellungen mit Unsicherheit behaftet.

Die Untergrenze liegt trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Inzidenz des Nierenkarzinoms bis zum Jahr 2024 mittels linearer Regression auf Basis der Angaben des RKI zu den Neuerkrankungsfällen der Jahre 1999 bis 2014 sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [30,31,38]. Er geht davon aus, dass die Inzidenz des Nierenkarzinoms bei Frauen ab- und für Männer zunehmen wird. Der pU berücksichtigt die angenommene, gegenläufige Entwicklung hinsichtlich der Geschlechter ebenfalls für die Abschätzung der Prävalenzentwicklung. Er berechnet diese mittels linearer Regression auf Grundlage der Angaben des RKI zu den 1- bzw. 5-Jahres-Prävalenzen und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [30,31,38].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 30 in Verbindung mit Tabelle 31.

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

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

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) (Fragestellung 1): Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
- Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2): Temsirolimus oder Sunitinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen größtenteils den Fachinformationen [4-6,39-42]. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Sunitinib geht der pU von einer zyklischen Therapie über 4 Wochen aus, gefolgt von 2 Wochen Pause. Für die Berechnung nimmt der pU 9 Behandlungszyklen bzw. 252 Behandlungstage pro Jahr an. Unter Berücksichtigung von kompletten Zyklen ergeben sich jedoch lediglich 8 Zyklen von jeweils 6 Wochen pro Jahr bzw. 224 Behandlungstage mit Sunitinib.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlungstag des zu bewertenden Arzneimittels sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind weitestgehend nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4-6,39-42].

Für Axitinib legt der pU seinen Berechnungen die laut Fachinformation [6] empfohlene Dosis von 2-mal täglich 5 mg zugrunde. Gemäß Fachinformation kann in Abhängigkeit von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosiserhöhung auf bis zu 2-mal täglich 10 mg erfolgen [6].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [43] zugrunde. Unter Berücksichtigung des Verwurfs gibt der pU den Verbrauch von Bevacizumab korrekt mit 800 mg pro Behandlungstag an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.10.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Infusionstherapie mit Avelumab, Bevacizumab und Temsirolimus setzt der pU Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 4. Quartals 2019 an. Der pU weist für Bevacizumab Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) pro Behandlung aus. Laut Fachinformation [42] sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten appliziert werden, während die Dauer bei guter Verträglichkeit auf 60 Minuten bzw. 30 Minuten reduziert werden kann. Dementsprechend fallen bei guter Verträglichkeit und einer möglichen Infusionsdauer von 30 Minuten geringere Kosten für die Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) an.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Avelumab und Temezirolimus. Laut Fachinformation ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab je eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich [4]. Für Temezirolimus sind gemäß Fachinformation zusätzlich die Kosten einer Prämedikation mit Diphenhydramin oder einem ähnlichen Antihistaminikum anzusetzen [40]. Weiterhin sollten laut Fachinformationen einige regelmäßige Untersuchungen erfolgen, wie zum Beispiel die Bestimmung von Serumcholesterin und Triglyceriden bei Temezirolimus [40].

Für Axitinib, Pazopanib und Sunitinib setzt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Laut Fachinformationen sollten jedoch einige regelmäßige Untersuchungen erfolgen, wie zum Beispiel die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion bei der Behandlung mit Axitinib [6] und Sunitinib [5] sowie die Überwachung der Leberfunktion bei Pazopanib [39].

Der pU setzt für Avelumab, Bevacizumab und Temezirolimus korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 31 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a und Temezirolimus beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Pazopanib und Sunitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Aus den Angaben des pU ergeben sich für Avelumab in Kombination mit Axitinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 155 118,69 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Avelumab in Kombination mit Axitinib sind plausibel.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Interferon alfa-2a kombiniert der pU unterschiedliche Packungsgrößen. Bei einer kontinuierlichen Therapie kann die Berechnung jedoch spritzengenau ausschließlich anhand der wirtschaftlichsten Packungsgröße erfolgen. Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sind dennoch in der Größenordnung plausibel.

Für Pazopanib und Temezirolimus sind die Arzneimittelkosten plausibel.

Für Sunitinib sind die Arzneimittelkosten geringfügig überschätzt, da der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr aufrundet.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Avelumab, Bevacizumab und Temezirolimus sind nachvollziehbar.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Axitinib, Pazopanib und Sunitinib. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Avelumab und Temsirolimus.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet weitere Wirkstoffe zur Verfügung stehen und daher Avelumab in Kombination mit Axitinib nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Avelumab in Kombination mit Axitinib. Der pU geht davon aus, dass Avelumab in Kombination mit Axitinib größtenteils im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Ferner weist der pU auf Kontraindikationen und mögliche Therapieabbrüche hin.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Untergrenze zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Avelumab in Kombination mit Axitinib, Pazopanib und Temsirolimus sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa 2a sind in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Sunitinib sind überschätzt. Unter Berücksichtigung von 8 kompletten Zyklen pro Jahr ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Avelumab, Bevacizumab und Temsirolimus sind nachvollziehbar.

Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Avelumab in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 29 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 29: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ^b	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<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. In der Studie Javelin Renal 101 wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder aktiven Hirnmetastasen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die diese Charakteristika aufweisen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 30: 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
Avelumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)	2393–4557	Die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.
	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	1074–2048	
a. Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Avelumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)	155 118,69 ^{b,c}	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Avelumab in Kombination mit Axitinib, sowie für Pazopanib und Temsirolimus sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Sunitinib sind geringfügig überschätzt, da der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr aufrundet.
Bevacizumab + Interferon alfa-2a		100 722,28 ^{b,c}	
Pazopanib		54 402,40 ^d	
Sunitinib		57 149,57 ^d	
Avelumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)	155 118,69 ^{b,c}	Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Sunitinib		57 149,57 ^d	
Temsirolimus		62 572,64 ^c	
<p>a. Angabe des pU b. Summe aus den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der jeweiligen Wirkstoffe c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. d. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.</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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich der Fachinformation und dem Risikomanagement-Plan von Avelumab zu entnehmen.

Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht, während Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von 12 Stunden) eingenommen wird. Die Anwendung erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Vor den ersten 4

Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Wird Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet, sind die empfohlenen Dosisanpassungen für Axitinib in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind zu folgenden Themen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- *Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*
- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
 - *Immunvermittelte Pneumonitis*
 - *Immunvermittelte Hepatitis*
 - *Immunvermittelte Kolitis*
 - *Immunvermittelte Pankreatitis*
 - *Immunvermittelte Myokarditis*
 - *Immunvermittelte Endokrinopathien*
 - *Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)*
 - *Nebenniereninsuffizienz*
 - *Diabetes mellitus Typ 1*
 - *Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion*
 - *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*
 - *Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)*
- *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*
- *Natriumgehalt*

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor. Nicht klinische Daten weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte. Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. 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. European Medicines Agency. Bavencio: European public assessment report; variation EMEA/H/C/004338/II/0009/G [online]. 19.09.2019 [Zugriff: 21.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 21.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 21.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Pfizer. Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 25.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2 (AWMF-Registernummer: 043/017OL) [online]. 2017 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=85&type=0>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6): 649-655.
10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.

11. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A 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.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
13. Center for Drug Evaluation Research. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
16. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2009; 18(12): 1273-1280.
17. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(11): 977-988.
18. Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Med Econ* 2012; 15(6): 1139-1148.
19. Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Casper J, Gauler T, Grünwald V et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinie [online]. 2019 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/pdf/index.pdf>.
20. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007; 10(4): 285-293.
21. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K et al. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. *Value Health* 2013; 16(5): 789-796.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-56; Auftrag A18-13 [online]. 09.03.2018 [Zugriff: 25.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 603). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-13_Cabozantinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-56_V1-0.pdf.
23. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 12.2018 [Zugriff: 03.02.2020]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
25. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). *J Support Oncol* 2006; 4(4): 191-199.
26. Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D Jr, Von Roenn J, Kuzel TM et al. A Comparison of the renal cell carcinoma-symptom index (RCC-SI) and the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(2): 291-298.
27. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D. General population norms for the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). *Cancer* 2013; 119(2): 429-437.
28. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.
29. Iacovelli R, Nole F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016; 11(2): 143-148.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: C64; Inzidenz, 1- und 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen und rohe Raten) [online]. 2017 [Zugriff: 03.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
31. Statistisches Bundesamt. Animierte Alterspyramide: Datenbankabfrage (Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html.

32. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf.
33. Wegener G. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018: Nierenkarzinome ED 2000-2016 [online]. 2018 [Zugriff: 29.03.2019]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/OQK_DKK-2018_Wegener_Niere.pdf.
34. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. Eur J Surg Oncol 2016; 42(5): 744-750.
35. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013; 14(2): 141-148.
36. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-August 2019 (Stand: 1. Oktober 2019) [online]. [Zugriff: 10.10.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf.
37. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit: Bevölkerungsstand (Stand 2. Oktober 2019) [online]. 2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
39. Novartis Europharm. Votrient 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Pazopanib): Fachinformation; Stand: Mai [online]. 2018 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Pfizer Europe Ma Eeig. Torisel 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Temsirrolimus): Fachinformation; Stand: Januar [online]. 2019 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

41. Roche Pharma. Roferon-A (Interferon alfa-2a): Fachinformation; Stand: Juni [online]. 01.10.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Roche Registration. Avastin (Bevacizumab): Fachinformation; Stand: April [online]. 2019 [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

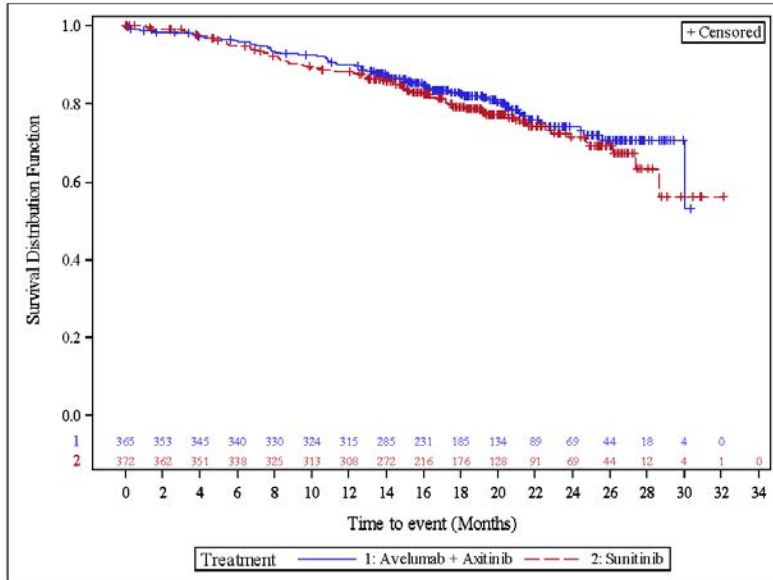


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 1)

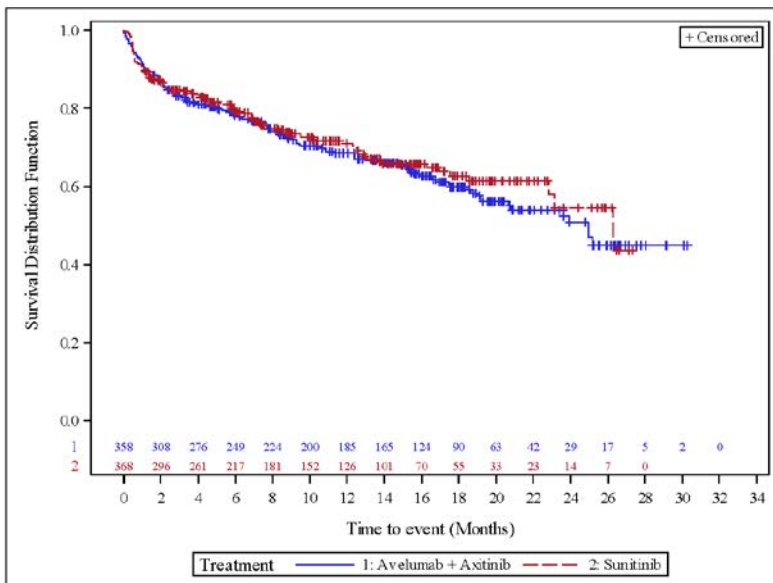


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Fragestellung 1)

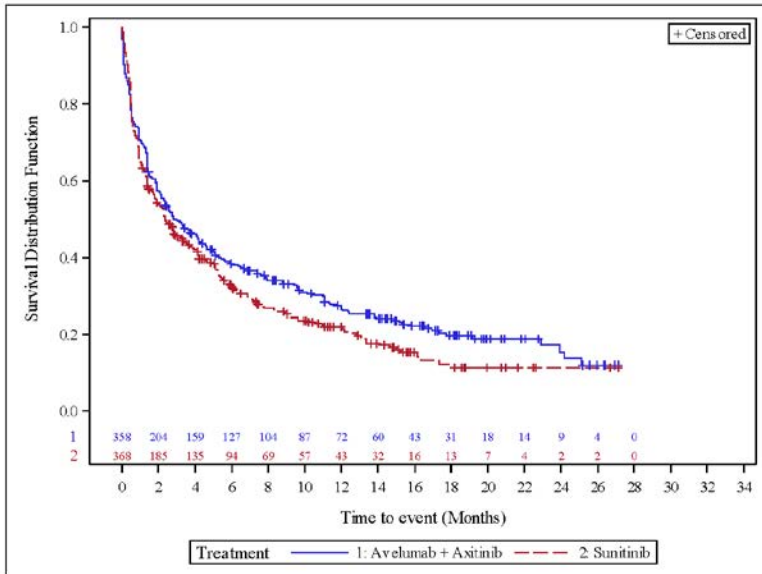


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Fragestellung 1)

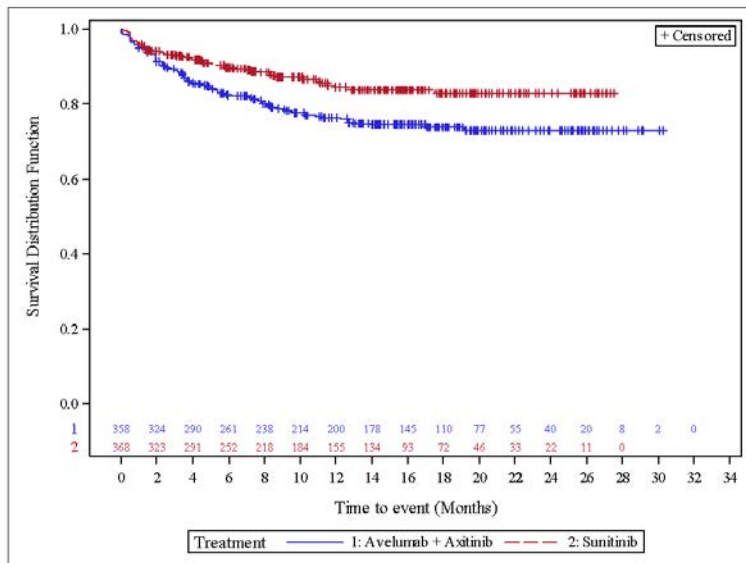


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Fragestellung 1)

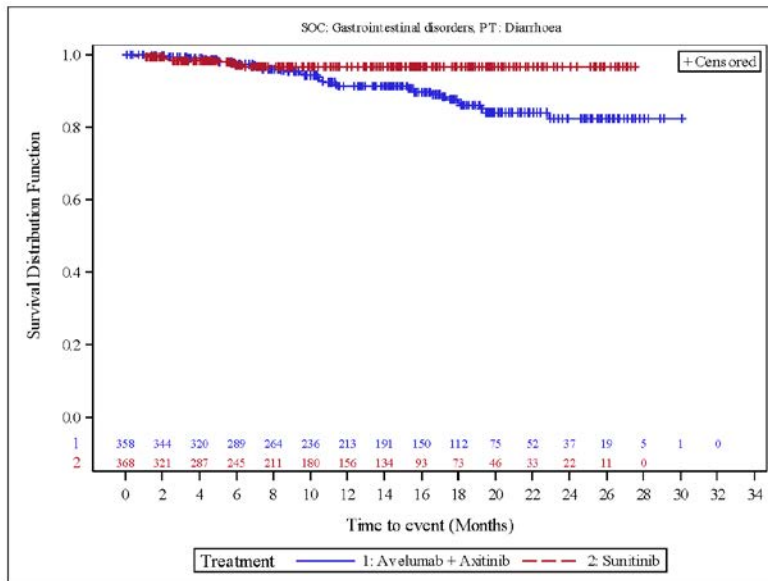


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1)

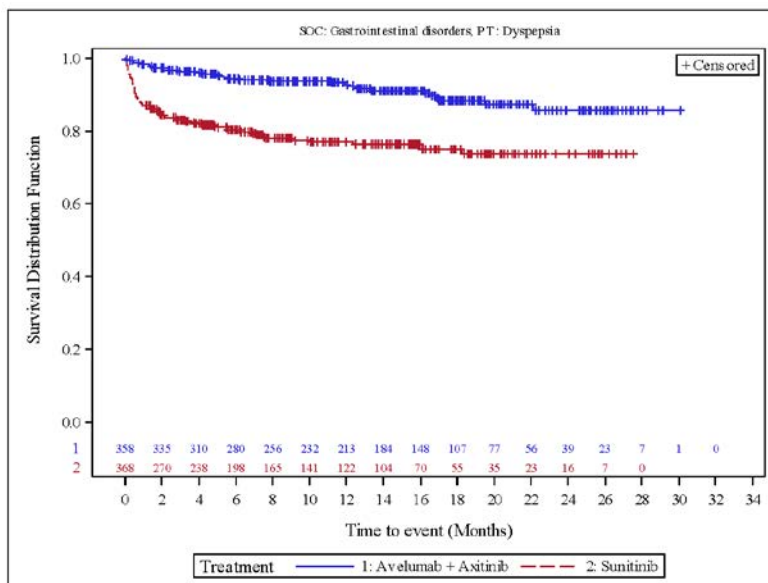


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspepsie (PT, UEs) (Fragestellung 1)

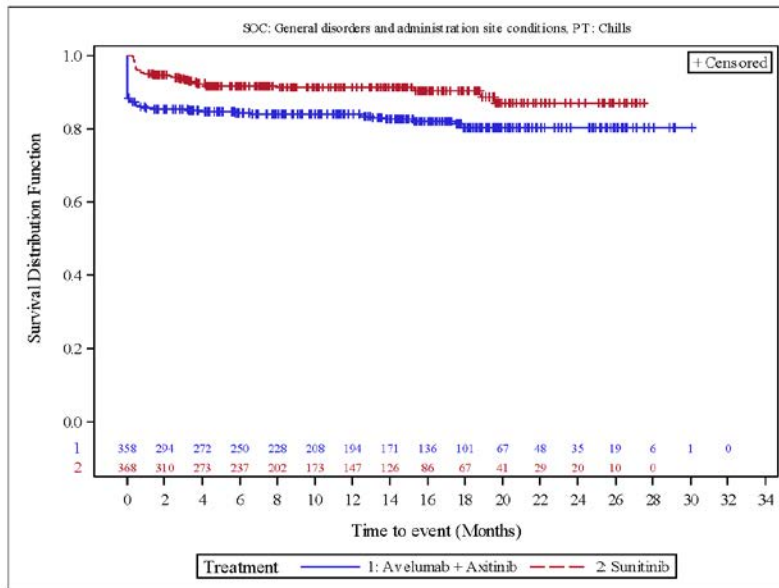


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs) (Fragestellung 1)

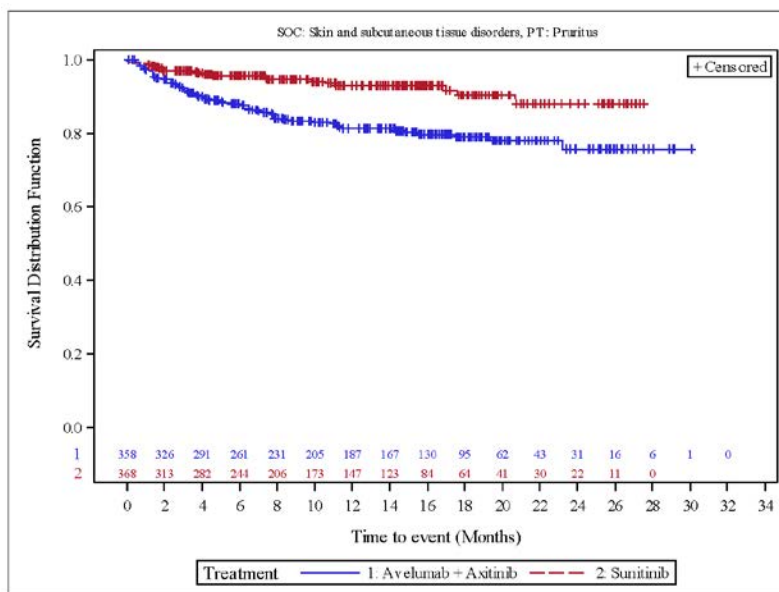


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Pruritus (PT, UEs) (Fragestellung 1)

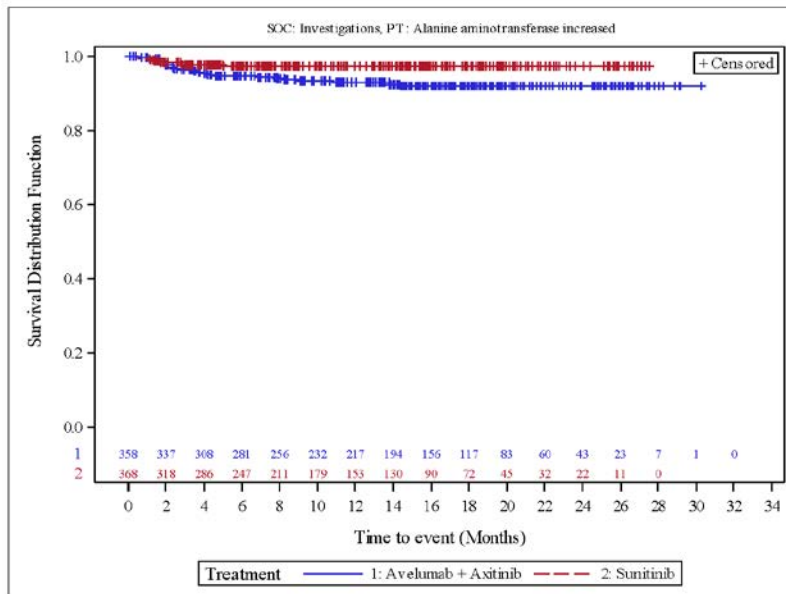


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1)

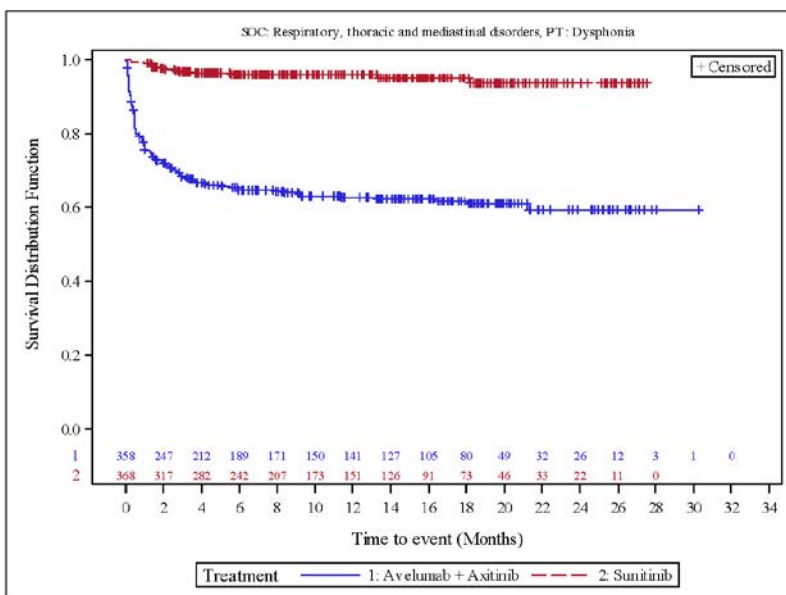


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dysphonie (PT, UEs) (Fragestellung 1)

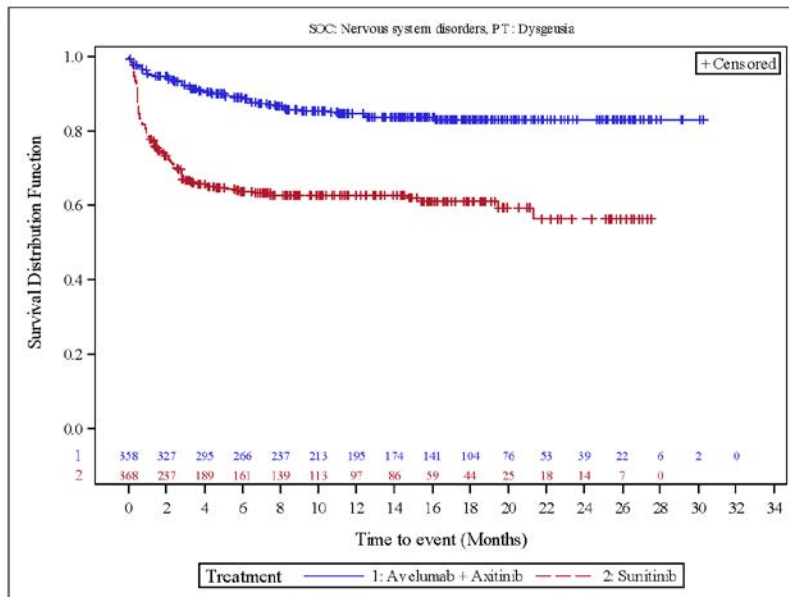


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Geschmacksstörung (PT, UEs) (Fragestellung 1)

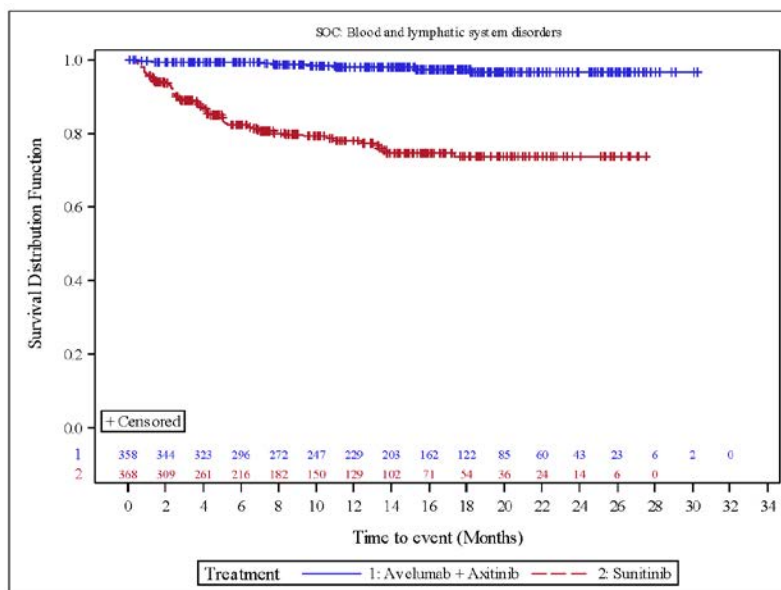


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 1)

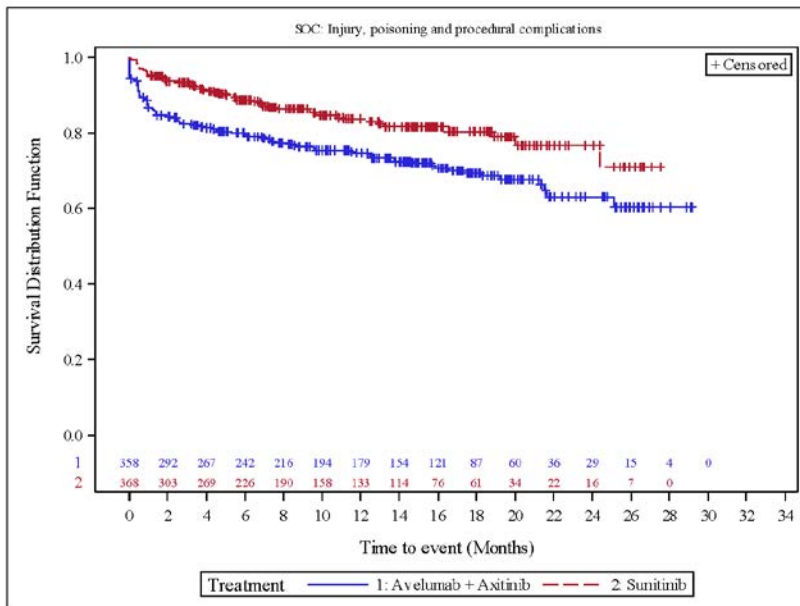


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) (Fragestellung 1)

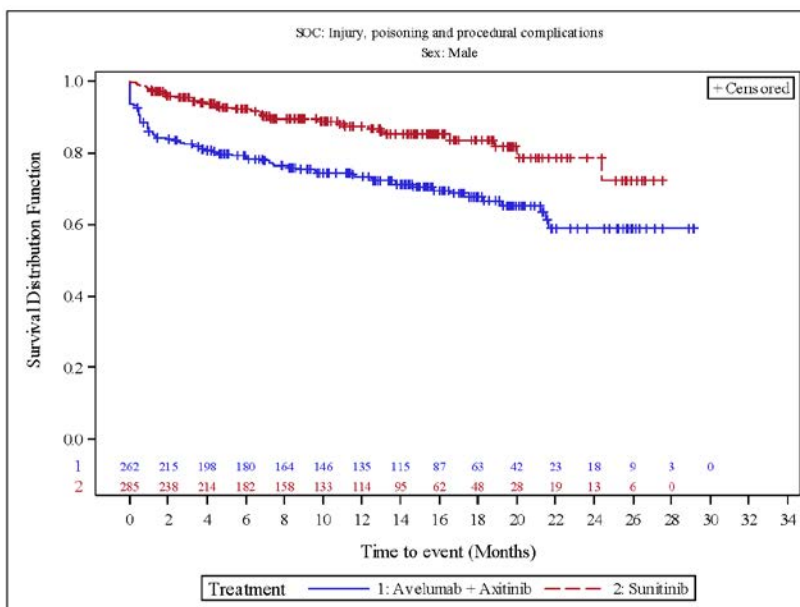


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Subgruppe: Männer (Fragestellung 1)

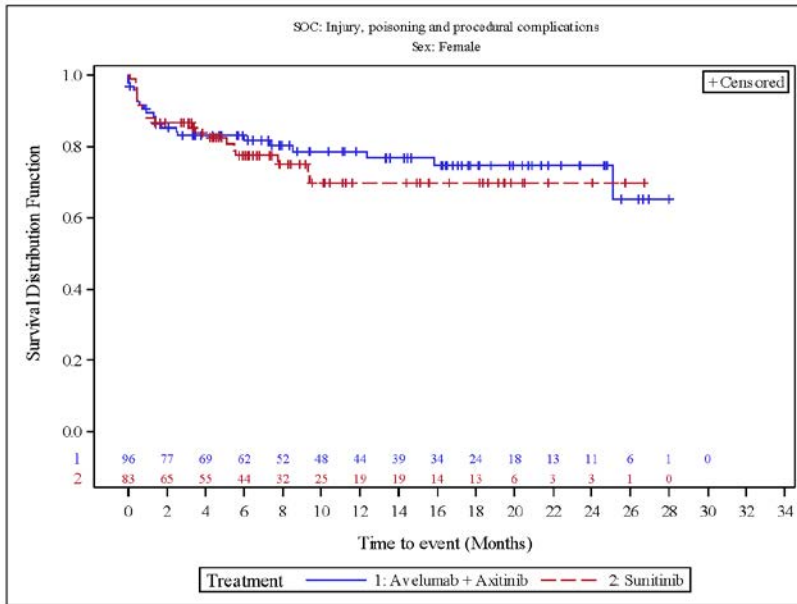


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Subgruppe: Frauen (Fragestellung 1)

A.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

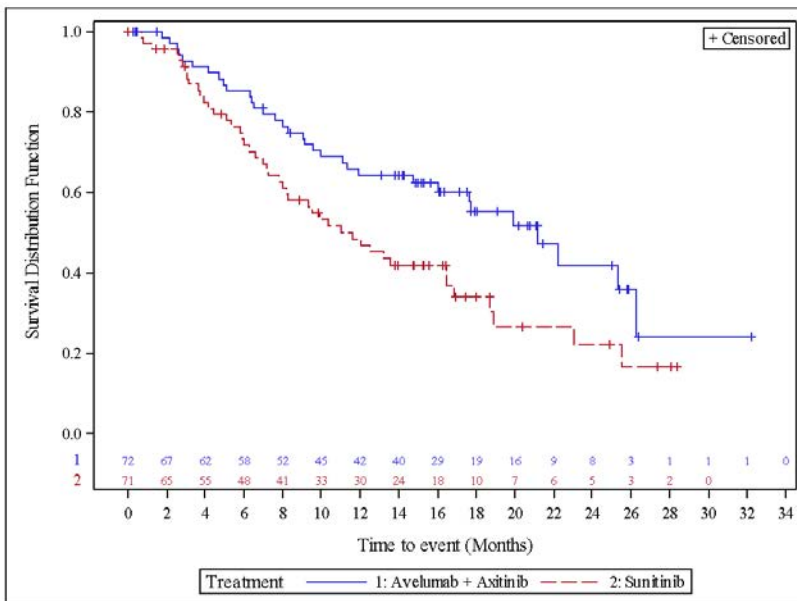


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 2)

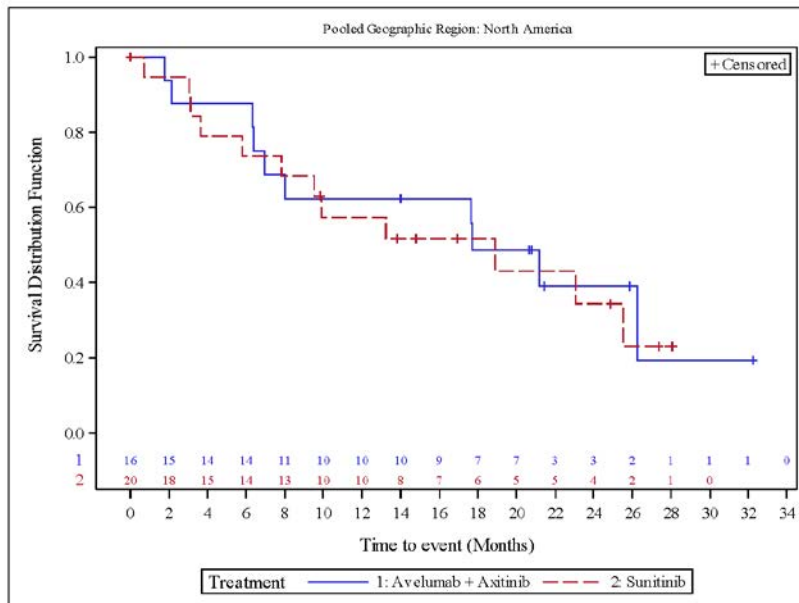


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Nordamerika (Fragestellung 2)

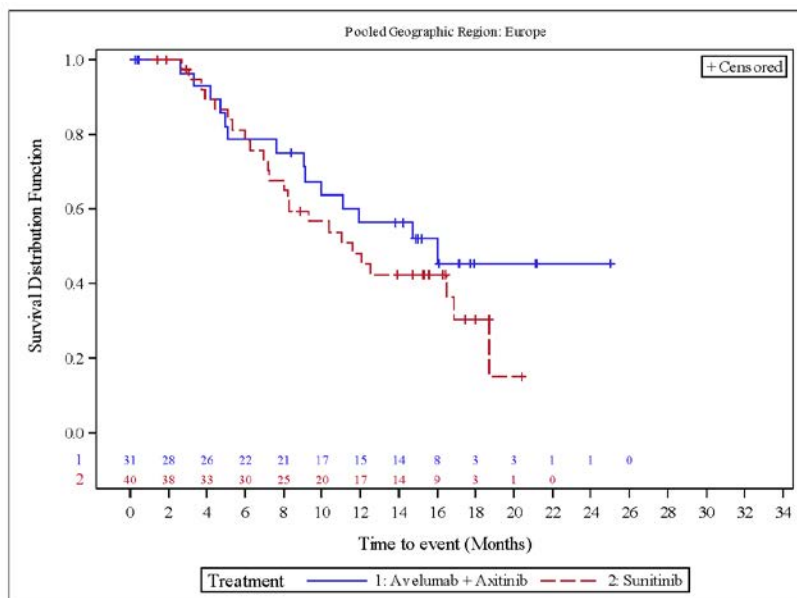


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Europa (Fragestellung 2)

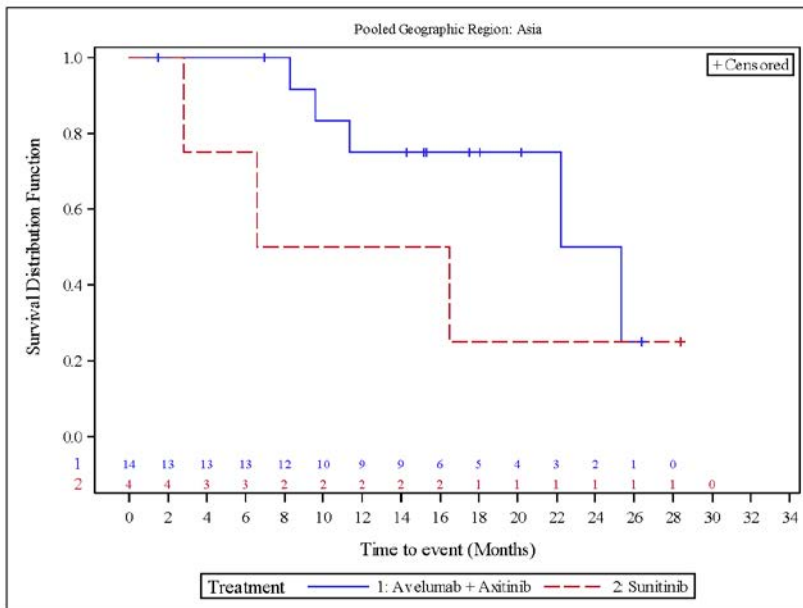


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Asien (Fragestellung 2)

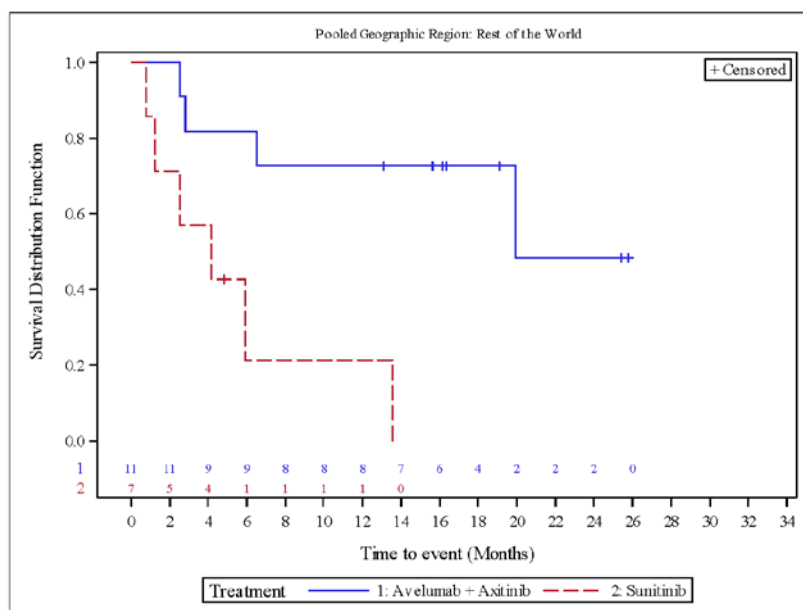


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe: Rest der Welt (Fragestellung 2)

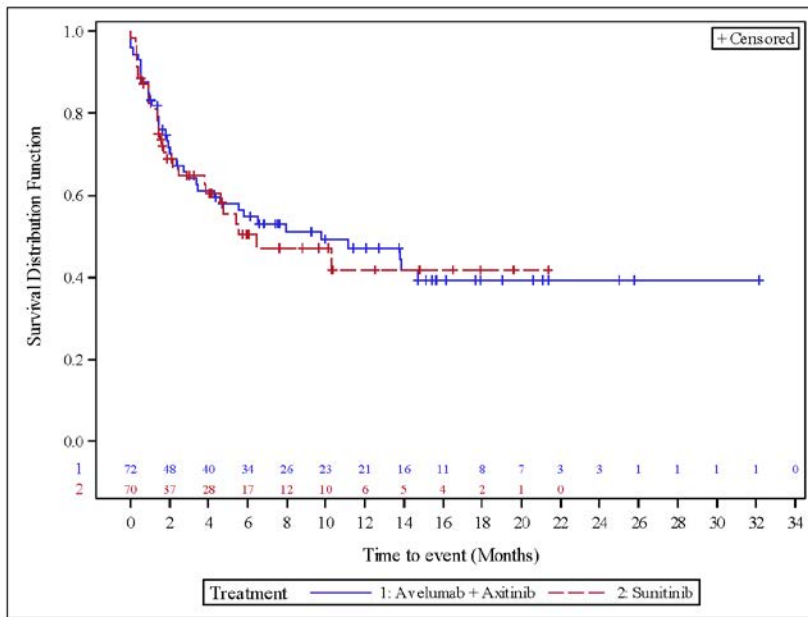


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs (Fragestellung 2)

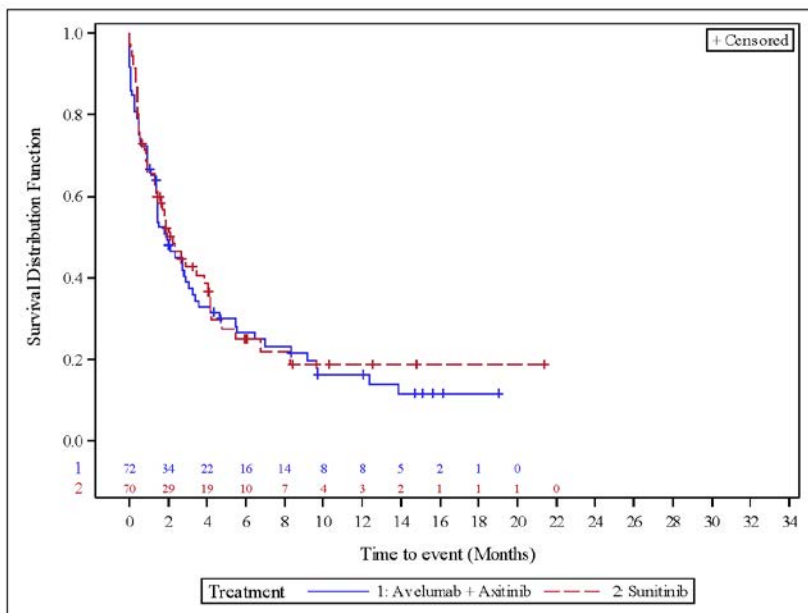


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Fragestellung 2)

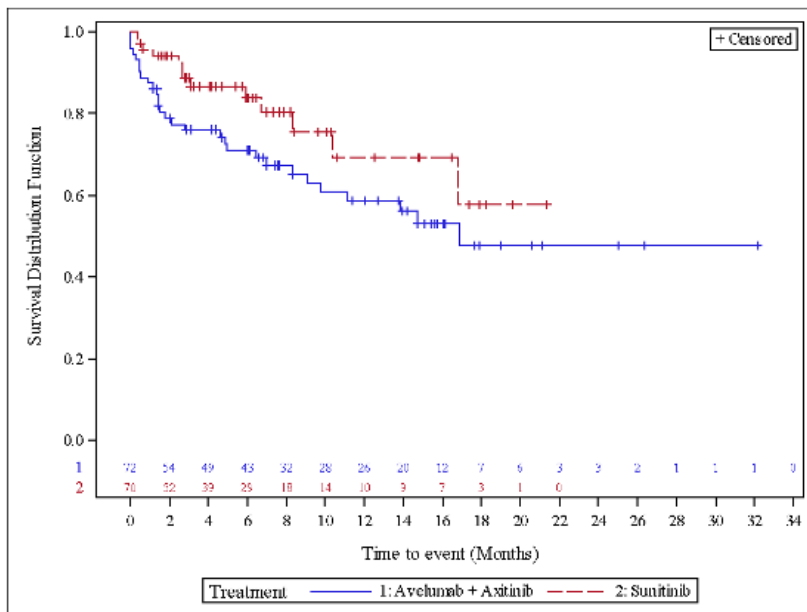


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Fragestellung 2)

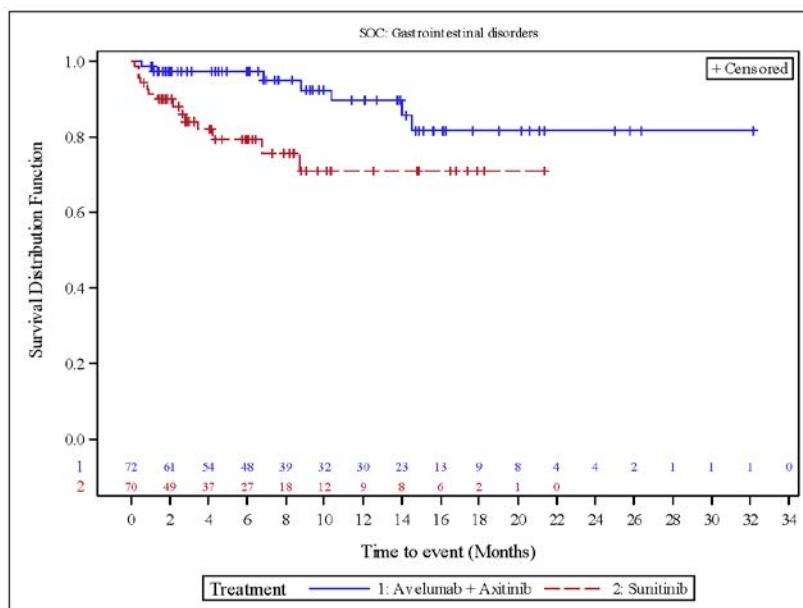


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2)

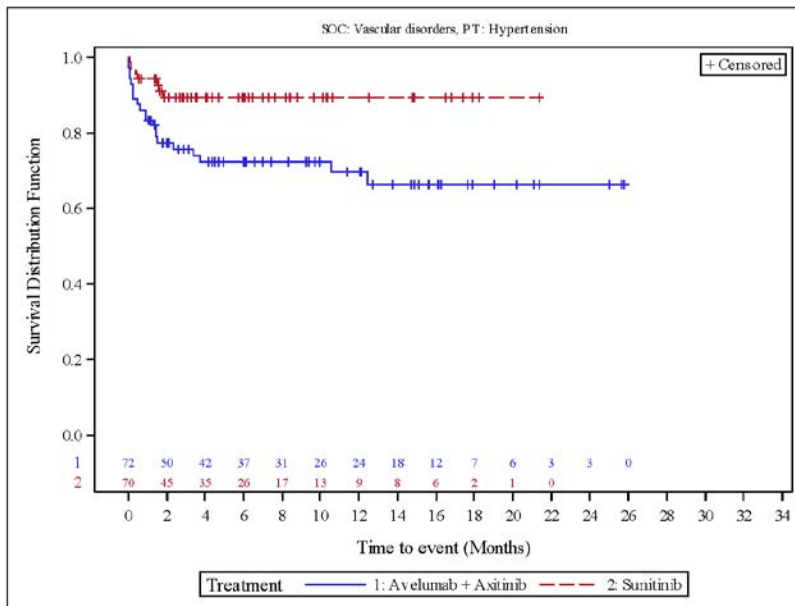


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2)

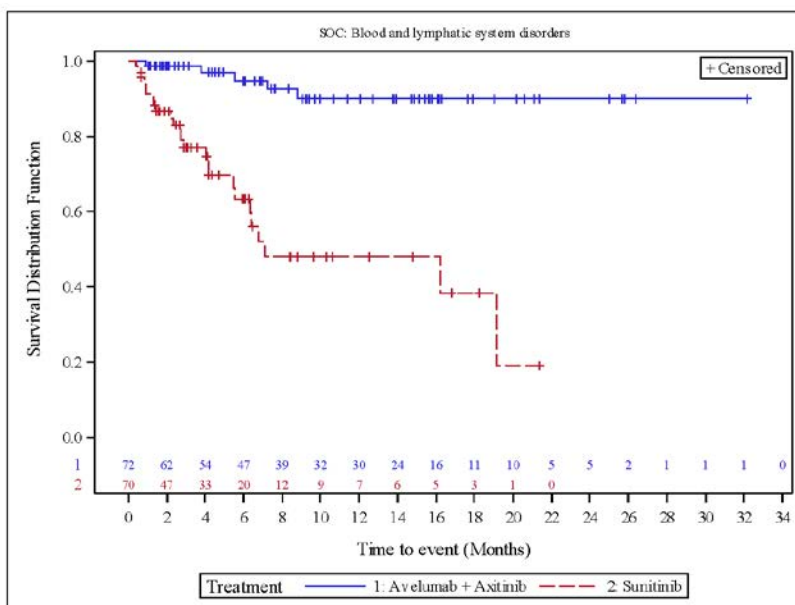


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Fragestellung 2)

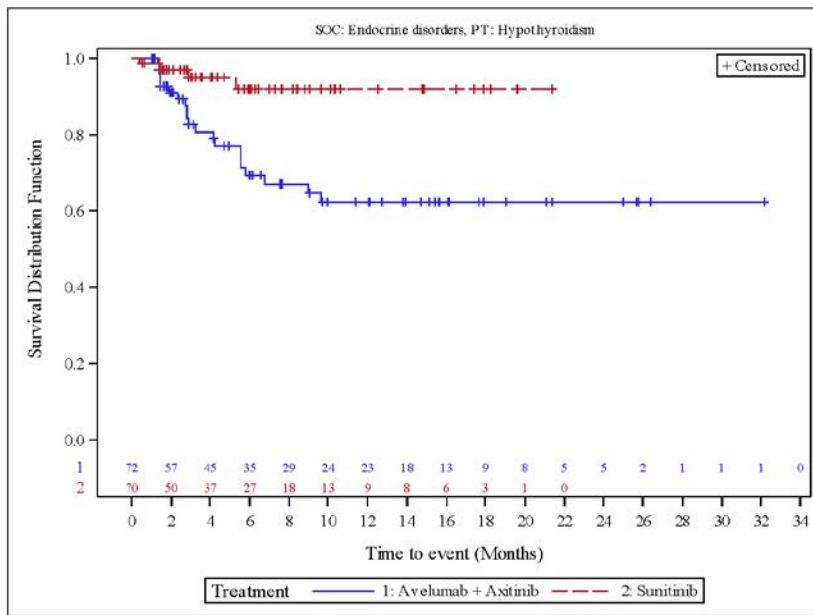


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypothyreose (PT, UEs) (Fragestellung 2)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

B.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Javelin Renal 101		
Gesamtrate UEs	357 (99,7)	366 (99,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	310 (86,6)	310 (84,2)
Diarrhoe	250 (69,8)	201 (54,6)
Uebelkeit	135 (37,7)	152 (41,3)
Stomatitis	87 (24,3)	97 (26,4)
Erbrechen	69 (19,3)	78 (21,2)
Obstipation	72 (20,1)	63 (17,1)
Dyspepsie	33 (9,2)	79 (21,5)
Abdominalschmerz	53 (14,8)	42 (11,4)
Mundschmerzen	29 (8,1)	19 (5,2)
Schmerzen Oberbauch	27 (7,5)	29 (7,9)
Mundtrockenheit	38 (10,6)	20 (5,4)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	13 (3,6)	36 (9,8)
Haemorrhoiden	14 (3,9)	24 (6,5)
Flatulenz	15 (4,2)	14 (3,8)
Zahnschmerzen	14 (3,9)	8 (2,2)
Bauch aufgetrieben	8 (2,2)	12 (3,3)
Untersuchungen	233 (65,1)	216 (58,7)
Alaninaminotransferase erhöht	70 (19,6)	42 (11,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,1)	42 (11,4)
Aspartataminotransferase erhöht	64 (17,9)	47 (12,8)
Gewicht erniedrigt	81 (22,6)	33 (9,0)
Thrombozytenzahl vermindert	6 (1,7)	54 (14,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (0,8)	31 (8,4)
Kreatinin im Blut erhöht	43 (12,0)	32 (8,7)
Lipase erhöht	36 (10,1)	26 (7,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	24 (6,7)	16 (4,3)
Blutdruck erhöht	9 (2,5)	14 (3,8)
Amylase erhöht	24 (6,7)	12 (3,3)
Bilirubin im Blut erhöht	18 (5,0)	17 (4,6)
Auswurfraction verkleinert	30 (8,4)	13 (3,5)

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14 (3,9)	8 (2,2)
Thyreotropin im Blut erhöht	24 (6,7)	14 (3,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (3,4)	16 (4,3)
Cholesterin im Blut erhöht	11 (3,1)	8 (2,2)
Gewicht erhöht	14 (3,9)	14 (3,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,3)	15 (4,1)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	12 (3,4)	4 (1,1)
Kortikotropin im Blut erhöht	14 (3,9)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	244 (68,2)	254 (69,0)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	133 (37,2)	146 (39,7)
Ausschlag	60 (16,8)	44 (12,0)
Pruritus	65 (18,2)	23 (6,3)
trockene Haut	39 (10,9)	41 (11,1)
Ausschlag makulo-papuloes	17 (4,7)	6 (1,6)
Erythem	14 (3,9)	13 (3,5)
Alopezie	14 (3,9)	14 (3,8)
Aenderungen der Haarfarbe	2 (0,6)	25 (6,8)
naechtliche Schweissausbrueche	17 (4,7)	7 (1,9)
Ausschlag mit Juckreiz	14 (3,9)	9 (2,4)
Exfoliation der Haut	6 (1,7)	16 (4,3)
gelbe Hautfarbe	1 (0,3)	24 (6,5)
Hyperkeratose	12 (3,4)	7 (1,9)
Dermatitis akneiform	12 (3,4)	4 (1,1)
makuloeser Ausschlag	11 (3,1)	7 (1,9)
Hautverfaerbung	2 (0,6)	14 (3,8)
Blase	11 (3,1)	2 (0,5)
Pruritus generalisiert	11 (3,1)	1 (0,3)
schwellendes Gesicht	2 (0,6)	10 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	280 (78,2)	291 (79,1)
Ermuedung	168 (46,9)	162 (44,0)

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Asthenie	57 (15,9)	66 (17,9)
Schleimhautentzündung	57 (15,9)	52 (14,1)
Fieber	50 (14,0)	59 (16,0)
Oedem peripher	37 (10,3)	44 (12,0)
Schuettelfrost	63 (17,6)	33 (9,0)
Grippeähnliche Erkrankung	24 (6,7)	19 (5,2)
Unwohlsein	11 (3,1)	21 (5,7)
Brustkorbschmerz	23 (6,4)	15 (4,1)
Schmerz	15 (4,2)	20 (5,4)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (2,8)	18 (4,9)
Gesichtsoedem	3 (0,8)	15 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	252 (70,4)	196 (53,3)
Husten	104 (29,1)	80 (21,7)
Dysphonie	132 (36,9)	16 (4,3)
Dyspnoe	76 (21,2)	53 (14,4)
Epistaxis	35 (9,8)	42 (11,4)
Schmerzen im Oropharynx	40 (11,2)	27 (7,3)
Rhinorrhoe	28 (7,8)	11 (3,0)
Belastungsdyspnoe	21 (5,9)	14 (3,8)
Nasenverstopfung	20 (5,6)	16 (4,3)
Husten mit Auswurf	15 (4,2)	10 (2,7)
Pleuraerguss	4 (1,1)	12 (3,3)
Lungenembolie	10 (2,8)	7 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	206 (57,5)	200 (54,3)
Appetit vermindert	108 (30,2)	116 (31,5)
Hypophosphataemie	33 (9,2)	31 (8,4)
Hypertriglyzeridaemie	28 (7,8)	27 (7,3)
Hypomagnesiaemie	26 (7,3)	18 (4,9)
Hypokaliaemie	17 (4,7)	15 (4,1)
Hyponatriaemie	22 (6,1)	20 (5,4)
Hyperkaliaemie	17 (4,7)	14 (3,8)
Hyperglykaemie	21 (5,9)	13 (3,5)
Dehydratation	18 (5,0)	7 (1,9)
Hyperurikaemie	14 (3,9)	6 (1,6)

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Dyslipidaemie	10 (2,8)	5 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	208 (58,1)	188 (51,1)
Rueckenschmerzen	77 (21,5)	67 (18,2)
Arthralgie	79 (22,1)	52 (14,1)
Schmerz in einer Extremitaet	57 (15,9)	50 (13,6)
Myalgie	40 (11,2)	26 (7,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	38 (10,6)	19 (5,2)
Muskelspasmen	20 (5,6)	16 (4,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	21 (5,9)	16 (4,3)
Flankenschmerz	16 (4,5)	11 (3,0)
Knochenschmerzen	15 (4,2)	14 (3,8)
Nackenschmerzen	20 (5,6)	8 (2,2)
Muskulaere Schwaechen	11 (3,1)	10 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	201 (56,1)	219 (59,5)
Geschmacksstoerung	53 (14,8)	133 (36,1)
Kopfschmerz	92 (25,7)	71 (19,3)
Schwindelgefuehl	49 (13,7)	45 (12,2)
Paraesthesie	13 (3,6)	16 (4,3)
periphere sensorische Neuropathie	16 (4,5)	11 (3,0)
Tremor	11 (3,1)	4 (1,1)
Ageusie	2 (0,6)	11 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48 (13,4)	162 (44,0)
Neutropenie	7 (2,0)	75 (20,4)
Thrombozytopenie	15 (4,2)	74 (20,1)
Anaemie	20 (5,6)	78 (21,2)
Leukopenie	1 (0,3)	22 (6,0)
Gefaeßerkrankungen	208 (58,1)	166 (45,1)
Hypertonie	180 (50,3)	146 (39,7)
Hypotonie	21 (5,9)	17 (4,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	175 (48,9)	141 (38,3)
Nasopharyngitis	36 (10,1)	27 (7,3)
Infektion der oberen Atemwege	28 (7,8)	20 (5,4)

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Harnwegsinfektion	24 (6,7)	14 (3,8)
Sinusitis	16 (4,5)	6 (1,6)
Bronchitis	11 (3,1)	8 (2,2)
Zahninfektion	5 (1,4)	10 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	122 (34,1)	73 (19,8)
Hypothyreose	96 (26,8)	64 (17,4)
Hyperthyroidismus	20 (5,6)	5 (1,4)
Nebenniereninsuffizienz	13 (3,6)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	82 (22,9)	67 (18,2)
Proteinurie	21 (5,9)	13 (3,5)
Haematurie	9 (2,5)	17 (4,6)
akute Nierenschädigung	14 (3,9)	8 (2,2)
Pollakisurie	12 (3,4)	7 (1,9)
Dysurie	10 (2,8)	7 (1,9)
Chromurie	1 (0,3)	10 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	101 (28,2)	55 (14,9)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41 (11,5)	0 (0)
Kontusion	16 (4,5)	11 (3,0)
Psychiatrische Erkrankungen	62 (17,3)	60 (16,3)
Schlaflosigkeit	35 (9,8)	31 (8,4)
Angst	21 (5,9)	21 (5,7)
Depression	7 (2,0)	14 (3,8)
Augenerkrankungen	51 (14,2)	58 (15,8)
Periorbitalödem	2 (0,6)	13 (3,5)
Traenensekretion verstärkt	3 (0,8)	12 (3,3)
Sehen verschwommen	4 (1,1)	10 (2,7)
Herzerkrankungen	51 (14,2)	31 (8,4)
Bradykardie	11 (3,1)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	30 (8,4)	34 (9,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (6,7)	28 (7,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28 (7,8)	16 (4,3)

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	27 (7,5)	18 (4,9)
Erkrankungen des Immunsystems	20 (5,6)	4 (1,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 33: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Javelin Renal 101		
Gesamtrate SUEs	138 (38,5)	111 (30,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (8,4)	18 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (6,7)	18 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (5,6)	15 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,1)	17 (4,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,6)	14 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3,9)	14 (3,8)
Herzerkrankungen	12 (3,4)	8 (2,2)
Gefäßkrankungen	12 (3,4)	7 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (2,8)	8 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,8)	5 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (3,1)	5 (1,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 34: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Javelin Renal 101		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	273 (76,3)	286 (77,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (2,2)	73 (19,8)
Anaemie	5 (1,4)	27 (7,3)
Neutropenie	1 (0,3)	34 (9,2)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	28 (7,6)
Herzerkrankungen	14 (3,9)	5 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (17,9)	35 (9,5)
Diarrhoe	35 (9,8)	10 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (11,5)	38 (10,3)
Asthenie	11 (3,1)	9 (2,4)
Ermuedung	14 (3,9)	13 (3,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,1)	11 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (9,5)	24 (6,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,1)	13 (3,5)
Untersuchungen	94 (26,3)	97 (26,4)
Alaninaminotransferase erhoecht	25 (7,0)	9 (2,4)
Aspartataminotransferase erhoecht	16 (4,5)	8 (2,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	12 (3,4)	9 (2,4)
Lipase erhoecht	24 (6,7)	19 (5,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	28 (7,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	22 (6,0)
Gewicht erniedrigt	14 (3,9)	5 (1,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	12 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	74 (20,7)	59 (16,0)
Hypertriglyzeridaemie	12 (3,4)	13 (3,5)
Hyponatriaemie	11 (3,1)	16 (4,3)
Hypophosphataemie	16 (4,5)	11 (3,0)

Tabelle 34: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (4,2)	16 (4,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,8)	9 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (5,3)	18 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (7,0)	18 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (6,4)	19 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	35 (9,8)	29 (7,9)
palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	24 (6,7)	19 (5,2)
Gefäßerkrankungen	104 (29,1)	81 (22,0)
Hypertonie	96 (26,8)	77 (20,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 35: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Javelin Renal 101		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	86 (24,0)	49 (13,3)
Untersuchungen	28 (7,8)	5 (1,4)
Alaninaminotransferase erhöht	18 (5,0)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	12 (3,4)	(0)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,6)	(0)
Auswurfraction verkleinert	2 (0,6)	(0)
Lipase erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Transaminasen erhöht	2 (0,6)	(0)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	1 (0,3)	(0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	(0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	(0)
Elektrokardiogramm anomal	(0)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	(0)	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1 (0,3)	(0)
N-terminales Prohormon von BNP erhöht	1 (0,3)	(0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	(0)	1 (0,3)
Troponin T erhöht	1 (0,3)	(0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,4)	5 (1,4)
Progression einer Erkrankung	2 (0,6)	2 (0,5)
Tod	3 (0,8)	0 (0)
Ermüderung	1 (0,3)	2 (0,5)
Plötzlicher Tod	2 (0,6)	(0)
Asthenie	1 (0,3)	0 (0)
Schüttelfrost	1 (0,3)	0 (0)
Schleimhautentzündung	1 (0,3)	0 (0)
Leistung vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Fieber	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,7)	8 (2,2)
apoplektischer Insult	2 (0,6)	3 (0,8)
haemorrhagischer Schlaganfall	0 (0)	2 (0,5)

Tabelle 35: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Bulbaerparalyse	1 (0,3)	0 (0)
Kleinhirnblutung	0 (0)	1 (0,3)
Geschmacksstörung	0 (0)	1 (0,3)
Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0)
Parese	1 (0,3)	0 (0)
Krampfanfall	0 (0)	1 (0,3)
Sprechstörung	1 (0,3)	0 (0)
Rueckenmarkskompression	1 (0,3)	0 (0)
Laehmung des VI. Hirnnervs	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,2)	5 (1,4)
Lungenembolie	2 (0,6)	3 (0,8)
akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	1 (0,3)
interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,6)	0 (0)
Dysphonie	1 (0,3)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,3)
Pneumothorax	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,0)	4 (1,1)
Diarrhoe	1 (0,3)	1 (0,3)
Pankreatitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Stomatitis	2 (0,6)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,3)
Autoimmunpankreatitis	1 (0,3)	0 (0)
Haemorrhoiden	1 (0,3)	0 (0)
Ileus	0 (0)	1 (0,3)
Dickdarmperforation	0 (0)	1 (0,3)
Pankreatitis nekrotisierend	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (1,4)	3 (0,8)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Bradykardie	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Kardiomyopathie	0 (0)	1 (0,3)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 35: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Myokarditis	1 (0,3)	0 (0)
Perikarderguss	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,8)	4 (1,1)
Proteinurie	3 (0,8)	1 (0,3)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	2 (0,5)
Nephropathie toxisch	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,6)	5 (1,4)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	1 (0,3)	4 (1,1)
okulokutanes Syndrom	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag generalisiert	1 (0,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	1 (0,3)
Gallengangobstruktion	1 (0,3)	0 (0)
Gallenblasendilatation	0 (0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0)
Lebertoxizitaet	1 (0,3)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Pfortaderthrombose	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,1)	2 (0,5)
Brustkrebs	1 (0,3)	0 (0)
Progression einer boesartigen Neubildung	1 (0,3)	0 (0)
Progression einer Neubildung	0 (0)	1 (0,3)
Prostatakarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Tumorschmerzen	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,6)	2 (0,5)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0)
Rueckenschmerzen	0 (0)	1 (0,3)
Knochenschmerzen	0 (0)	1 (0,3)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0)
Osteoarthrose	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 35: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 358	Sunitinib N = 368
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,6)	2 (0,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (0,6)	0 (0)
Fraktur eines Lendenwirbels	0 (0)	1 (0,3)
Weichteilverletzung	0 (0)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	2 (0,6)	2 (0,5)
Hypertonie	1 (0,3)	1 (0,3)
Infarkt	0 (0)	1 (0,3)
Beckenvenenthrombose	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,8)	0 (0)
Aktinomykose	1 (0,3)	0 (0)
Retroperitonealer Abszess	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyperthyroidismus	1 (0,3)	0 (0)
Hypophysenblutung	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,6)	0 (0)
Hypertriglyzeridaemie	1 (0,3)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Augenblutung	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
psychische Störung	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

B.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 36: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Javelin Renal 101		
Gesamtrate UEs	72 (100,0)	69 (98,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (86,1)	49 (70,0)
Diarrhoe	36 (50,0)	17 (24,3)
Uebelkeit	22 (30,6)	28 (40,0)
Erbrechen	18 (25,0)	19 (27,1)
Stomatitis	21 (29,2)	11 (15,7)
Obstipation	17 (23,6)	9 (12,9)
Abdominalschmerz	15 (20,8)	13 (18,6)
Dyspepsie	8 (11,1)	7 (10,0)
Untersuchungen	45 (62,5)	33 (47,1)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (16,7)	5 (7,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6 (8,3)	7 (10,0)
Gewicht erniedrigt	13 (18,1)	4 (5,7)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (11,1)	6 (8,6)
Thyreotropin im Blut erhöht	10 (13,9)	5 (7,1)
Auswurfraction verkleinert	8 (11,1)	2 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50 (69,4)	51 (72,9)
Ermuedung	19 (26,4)	19 (27,1)
Asthenie	11 (15,3)	12 (17,1)
Schleimhautentzündung	10 (13,9)	12 (17,1)
Fieber	12 (16,7)	5 (7,1)
Oedem peripher	9 (12,5)	7 (10,0)
Schuettelfrost	9 (12,5)	2 (2,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	42 (58,3)	32 (45,7)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	21 (29,2)	12 (17,1)
trockene Haut	9 (12,5)	5 (7,1)
Ausschlag	6 (8,3)	7 (10,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (16,7)	39 (55,7)
Anaemie	10 (13,9)	31 (44,3)

Tabelle 36: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Neutropenie	0 (0)	12 (17,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	14 (20,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (55,6)	37 (52,9)
Appetit vermindert	16 (22,2)	20 (28,6)
Hypertriglyzeridaemie	9 (12,5)	0 (0)
Hyperkalzaemie	3 (4,2)	9 (12,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (54,2)	36 (51,4)
Dyspnoe	15 (20,8)	10 (14,3)
Husten	16 (22,2)	14 (20,0)
Epistaxis	8 (11,1)	9 (12,9)
Dysphonie	8 (11,1)	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	38 (52,8)	21 (30,0)
Arthralgie	17 (23,6)	4 (5,7)
Rueckenschmerzen	10 (13,9)	9 (12,9)
Schmerz in einer Extremitaet	9 (12,5)	2 (2,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (11,1)	2 (2,9)
Myalgie	9 (12,5)	2 (2,9)
Gefaeßerkrankungen	46 (63,9)	24 (34,3)
Hypertonie	39 (54,2)	16 (22,9)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (54,2)	30 (42,9)
Geschmacksstoerung	8 (11,1)	15 (21,4)
Schwindelgefuehl	10 (13,9)	6 (8,6)
Kopfschmerz	7 (9,7)	8 (11,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	25 (34,7)	22 (31,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (30,6)	16 (22,9)
Haematurie	7 (9,7)	10 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (30,6)	7 (10,0)
Schlaflosigkeit	10 (13,9)	4 (5,7)
Angst	10 (13,9)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	24 (33,3)	7 (10,0)
Hypothyreose	21 (29,2)	4 (5,7)

Tabelle 36: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (27,8)	9 (12,9)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	14 (19,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	15 (20,8)	10 (14,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (11,1)	8 (11,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (11,1)	2 (2,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 37: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Javelin Renal 101		
Gesamtrate SUEs	40 (55,6)	35 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,2)	9 (12,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (15,3)	4 (5,7)
Progression einer Erkrankung	5 (6,9)	3 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (12,5)	4 (5,7)
Dyspnoe	4 (5,6)	1 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)	10 (14,3)
Anaemie	0 (0)	8 (11,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (6,9)	6 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (8,3)	3 (4,3)
Herzerkrankungen	5 (6,9)	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (5,6)	3 (4,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (4,2)	5 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,8)	5 (7,1)
Haematurie	1 (1,4)	4 (5,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (5,6)	1 (1,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 38: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Javelin Renal 101		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	59 (81,9)	49 (70,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6,9)	25 (35,7)
Anaemie	4 (5,6)	17 (24,3)
Thrombozytopenie	0 (0)	4 (5,7)
Herzerkrankungen	5 (6,9)	1 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (9,7)	14 (20,0)
Uebelkeit	1 (1,4)	4 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (23,6)	13 (18,6)
Asthenie	3 (4,2)	6 (8,6)
Progression einer Erkrankung	5 (6,9)	4 (5,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (5,6)	1 (1,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (9,7)	7 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (8,3)	1 (1,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (6,9)	0 (0)
Untersuchungen	20 (27,8)	16 (22,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	18 (25,0)	11 (15,7)
Hyperkalzaemie	0 (0)	4 (5,7)
Hypertriglyzeridaemie	4 (5,6)	0 (0)
Hypophosphataemie	4 (5,6)	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (9,7)	4 (5,7)
Rueckenschmerzen	2 (2,8)	4 (5,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (4,2)	6 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,6)	4 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (5,6)	4 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (11,1)	4 (5,7)

Tabelle 38: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
SOC^b		
PT^b		
Dyspnoe	4 (5,6)	1 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (8,3)	0 (0)
Gefäßkrankungen	23 (31,9)	9 (12,9)
Hypertonie	21 (29,2)	7 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 39: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Javelin Renal 101		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	29 (40,3)	13 (18,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (8,3)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6 (8,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	2 (2,9)
Erbrechen	1 (1,4)	1 (1,4)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (1,4)
Diarrhoe	1 (1,4)	0 (0)
Uebelkeit	0 (0)	1 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,2)	2 (2,9)
Progression einer Erkrankung	2 (2,8)	2 (2,9)
Tod	1 (1,4)	0 (0)
Untersuchungen	3 (4,2)	1 (1,4)
Troponin erhöht	1 (1,4)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,4)	0 (0)
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,6)	1 (1,4)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1 (1,4)	1 (1,4)
Enzephalopathie	1 (1,4)	0 (0)
Radikulopathie der Lendenwirbel	1 (1,4)	0 (0)
Krampfanfall	1 (1,4)	0 (0)
Herzkrankungen	3 (4,2)	1 (1,4)
Akuter Myokardinfarkt	2 (2,8)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	0 (0)	1 (1,4)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	1 (1,4)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (2,8)	2 (2,9)
Progression einer Neubildung	1 (1,4)	1 (1,4)
Nierenkrebs	0 (0)	1 (1,4)

Tabelle 39: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 70
Nierenzellkarzinom	1 (1,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (4,2)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (1,4)	0 (0)
Hepatitis	1 (1,4)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,4)	2 (2,9)
Haemoptoe	0 (0)	1 (1,4)
Lungenembolie	1 (1,4)	0 (0)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (1,4)
Gefäßerkrankungen	3 (4,2)	0 (0)
Kreislaufkollaps	1 (1,4)	0 (0)
Hypertonie	1 (1,4)	0 (0)
Vena cava superior	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,4)	1 (1,4)
chronische Nierenerkrankung	1 (1,4)	0 (0)
Nierenversagen	0 (0)	1 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1,4)
Medikamentenausschlag	0 (0)	1 (1,4)

a, MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Angaben zu Folgetherapien

C.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 365	Sunitinib N = 372
Javelin Renal 101		
Gesamt	113 (31,0)	193 (51,9)
Nivolumab	24 (6,6)	131 (35,2)
Cabozantinib	53 (14,5)	38 (10,2)
Everolimus	24 (6,6)	24 (6,5)
Sunitinib	20 (5,5)	23 (6,2)
Axitinib	16 (4,4)	27 (7,3)
Lenvatinib	21 (5,8)	18 (4,8)

a. Sortierung ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

C.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 41: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Avelumab + Axitinib N = 72	Sunitinib N = 71
Javelin Renal 101		
Gesamt	24 (33,3)	34 (47,9)
Nivolumab	3 (4,2)	18 (25,4)
Cabozantinib	12 (16,7)	8 (11,3)
Everolimus	5 (6,9)	3 (4,2)
Sunitinib	4 (5,6)	5 (7,0)

a. Sortierung ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

D.1 – Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Tabelle 42: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Javelin Renal 101					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	365	7,0 [5,6; 12,6] 179 (49,0)	372	8,3 [5,6; 13,9] 162 (43,5)	1,02 [0,82; 1,27]; 0,877
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	365	6,9 [4,5; 11,1] 185 (50,7)	372	7,0 [4,4; 9,8] 168 (45,2)	1,02 [0,82; 1,27]; 0,846
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada und Westeuropa vs. Rest der Welt)					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

D.2 – Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 43: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Javelin Renal 101					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		keine verwertbaren Daten ^a			
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte		keine verwertbaren Daten ^a			
<p>a. Es ist zu vermuten, dass sich die Differenz von > 15 % in den Anteilen der fehlenden Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme, die in der Auswertung per MMRM vorliegt, auf die Auswertung per Cox-Modell übertragen lassen: Auch bei formalem Einschluss aller Patientinnen und Patienten müssen Patientinnen und Patienten, die keinen Startwert oder keinen Vergleichswert im Studienverlauf haben, direkt zu Beginn zensiert werden, sodass sie keine Information zur Analyse per Cox-Modell beisteuern.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Martin Koczor, Bundesverband Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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