



IQWiG-Berichte – Nr. 902

# **Avelumab (Nierenzellkarzinom) –**

## **2. Addendum zum Auftrag A19-95**

### **Addendum**

Auftrag: G20-06  
Version: 1.0  
Stand: 23.04.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Avelumab (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A19-95

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.04.2020

## **Interne Auftragsnummer**

G20-06

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Judith Gibbert
- Charlotte Hecker
- Anja Schwalm

**Schlagwörter:** Avelumab, Axitinib, Karzinom - Nierenzell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Avelumab, Axitinib, Carcinoma - Renal Cell, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>9</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Verteilung der Risikoprofile nach IMDC-Score auf Basis von Publikationen bisheriger Verfahren .....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Kontext vergangener Verfahren in der Indikation RCC.....	6
Tabelle 3: Eigene Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV- Zielpopulation.....	7
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Nierenzellkarzinom
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.04.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-95 (Avelumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Avelumab ist in Kombination mit Axitinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) [2]. Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes wurde vom G-BA wie folgt unterteilt:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium[IMDC]-Score 0–2)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Avelumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 23.03.2020 [3,4] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [5].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Dabei soll beurteilt werden, ob auf dieser Basis eine präzisere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenüber den Angaben im Dossier möglich ist. Darüber hinaus wird das IQWiG damit beauftragt, eine Einordnung der Patientenzahlen in den Kontext vergangener Verfahren in der Indikation RCC sowie dem aktuell in der Beschlussfassung befindlichen Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib [6,7] vorzunehmen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

## **2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU**

Im Dossier zu Avelumab berechnet der pU eine Anzahl von 2393 bis 4557 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und eine Anzahl von 1074 bis 2048 mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) in der GKV-Zielpopulation [5]. In der Dossierbewertung des IQWiG [1] wurde die Untergrenze beider Fragestellungen trotz Unsicherheiten als in der Größenordnung plausibel bewertet. Die vom pU angegebene Obergrenze stellte eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Im Rahmen seiner Stellungnahme liefert der pU eine Neuberechnung für die Aufteilung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Fragestellung 1 und Fragestellung 2 [3,4]. Dazu reicht er eine zusätzliche Publikation von Moran et al. aus dem Jahr 2020 [8] ein, die im Vergleich zu zugrunde gelegter Literatur vorheriger Verfahren abweichende Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC in Abhängigkeit des Risikoprofils ausweist.

#### **Beschreibung des neuen Vorgehens**

Die Neuberechnung des pU stimmt, abgesehen von der Aufteilung der Zielpopulation nach Risikoprofil, mit der Herleitung im Dossier [5] überein. Nachfolgend werden daher einige Rechenschritt zusammengefasst betrachtet:

#### ***Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom***

Sowohl für die Ausgangsbasis (Untergrenze: Inzidenz des Nierenkarzinoms 2019; Obergrenze: Inzidenz des Nierenkarzinoms 2019 + 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms 2018), als auch für die beiden nachfolgenden Rechenschritte zur Eingrenzung der Patientengruppe auf das fortgeschrittene RCC wählt der pU ein identisches Vorgehen wie im Dossier. Der pU geht dabei davon aus, dass ein fortgeschrittenes RCC im Wesentlichen dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zuzuordnen ist. Insgesamt bestimmt er analog zu den Berechnungen im Dossier eine Anzahl von 3940 bis 7505 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Eine genaue Beschreibung seiner Herleitung befindet sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-95 [1].

#### ***Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem günstigen, intermediären oder ungünstigen Risikoprofil***

Für die Aufteilung der Patientengruppe mit fortgeschrittenem RCC in ein günstiges, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil (Rechenschritt 3 der Dossierbewertung) zieht der pU abweichend von seinem bisherigen Vorgehen eine Publikation Moran et al. zum Register STAR-TOR [8] heran. STAR-TOR ist ein prospektives, multizentrisches Register in Deutschland, u. a. zur Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Sunitinib. Die in Moran et al. durchgeführte Analyse dieses Registers umfasst 327 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem RCC, die eine Erstlinientherapie mit Sunitinib erhalten haben



und über eine Angabe zur Risikostratifikation verfügen, davon 252 über eine Angabe zum IMDC-Risikostatus. Laut der Autorengruppe setzt sich die Studienpopulation zur Baseline aus einem Anteil von 21,7 % mit einem UICC-Stadium I, II oder III und 21,1 % mit einem UICC-Stadium IV zusammen. Somit lagen für 57,2 % der Studienpopulation keine Informationen zum UICC-Stadium vor.

Auf Basis der 252 von 327 Patientinnen und Patienten mit bekanntem IMDC-Risikostatus weist der pU für den Risikostatus zur Baseline Anteilswerte von 16,7 % für einen IMDC-Score = 0, 44,9 % für einen IMDC-Score 1 bis 2 und 38,5 % für einen IMDC-Score  $\geq 3$  aus [8]. Diese Erhebung erfolgte unabhängig vom zugrunde liegenden UICC-Stadium. Für die vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen gibt der pU somit einen Anteil von 61,5 % für Patientinnen und Patienten mit günstigem bzw. intermediärem Risikoprofil und einen Anteil von 38,5 % für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, statt der im Dossier angegebenen Anteile von 69 % bzw. 31 % [5].

### ***Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation***

Unter Hinzuziehung der neuen Anteilswerte zur Bestimmung des Risikostatus [8] und der Angaben im Dossier zu Avelumab für die übrigen Rechenschritte [5] bestimmt der pU eine Anzahl von 2132 bis 4062 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und eine Anzahl von 1335 bis 2543 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 [3,4].

### **Bewertung**

Die Bewertung der vom pU ausgewiesenen Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entspricht der Dossierbewertung des IQWiG zu Avelumab [1]. Demnach liegt die vom pU angegebene Untergrenze der GKV-Zielpopulation trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt weiterhin eine Überschätzung dar, da der pU durch die Berücksichtigung der Inzidenz des Nierenkarzinoms 2019 + 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms 2018 als Ausgangsbasis Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen. So ist davon auszugehen, dass die Patientengruppen, die sich in 2018 in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, bereits in 2018 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.

Die Bewertung der Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 findet gesondert statt.

### ***Abgleich mit bisher eingereichter Literatur zum IMDC-Risikoprofil***

Insgesamt wurden in 6 Dossiers im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC Angaben zum Risikoprofil vorgelegt [5,6,9-12]. Davon lassen sich aus 5 Dossiers Angaben zum Risikoprofil nach IMDC entnehmen [5,6,10-12]. Die nachfolgende

Tabelle vergleicht die im Rahmen des Addendums eingereichte Studie von Moran et al. [3,4,8] mit der bisher eingereichten Literatur zum IMDC-Risikoprofil.

Tabelle 1: Verteilung der Risikoprofile nach IMDC-Score auf Basis von Publikationen bisheriger Verfahren

Verfahren	Studienautor	Studienbeschreibung	Anteilswerte Risikoprofile nach IMDC-Score
G20-06 (SN zu A19-95) Avelumab [3,4]	Moran et al. 2020 [8]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ offene registerbasierte Kohortenstudie aus Deutschland (multizentrisch); Posterbeitrag</li> <li>▪ 327 Patientinnen und Patienten mit mRCC zu Analysebeginn und Erstlinienbehandlung mit Sunitinib, davon 252 mit Angabe zum IMDC-Risikostatus zu Registerabschluss und damit unabhängig vom UICC-Stadium</li> <li>▪ Gesamtzahl der im Register eingeschlossenen Studienpopulation: keine Angabe</li> <li>▪ Datenstand: 19.06.2019</li> </ul>	günstiges und intermediäres Risikoprofil: 61,5 % ungünstiges Risikoprofil: 38,5 %
A19-95 Avelumab [5] A19-11 Nivolumab [11] A19-12 Ipilimumab [12]	Heng et al. 2013 [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bevölkerungsbasierte Studie aus USA, Kanada, Südkorea, Singapur, Dänemark</li> <li>▪ 1028 Patientinnen und Patienten mit mRCC, die bereits eine zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten haben können, davon 672 mit vorliegenden Daten zum IMDC-Risikoprofil</li> <li>▪ Erhebungszeitraum: 2008 bis 2011</li> </ul>	günstiges und intermediäres Risikoprofil: 69 % ungünstiges Risikoprofil: 31 %
A19-99 Pembrolizumab [6]	Goebell et al. 2018 [14]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektive registerbasierte Kohortenstudie aus Deutschland (122 Studienzentren)</li> <li>▪ 1085 Patientinnen und Patienten mit mRCC und einer zielgerichteten Erstlinienbehandlung, davon 235 mit Daten zum IMDC-Risikoprofil</li> <li>▪ Erhebungszeitraum: 2007 bis 2017</li> </ul>	günstiges und intermediäres Risikoprofil: 76,5 % <sup>a</sup> ungünstiges Risikoprofil: 23,5 % <sup>a</sup>
	Rini et al. 2019 [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ offene, randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie zu Pembrolizumab plus Axitinib vs. Sunitinib aus Brasilien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Großbritannien, USA (multizentrisch)</li> <li>▪ 861 Patientinnen und Patienten mit unbehandelten RCC im fortgeschrittenen Stadium, davon alle mit Daten zum IMDC-Risikoprofil</li> <li>▪ Erhebungszeitraum: 2016 bis 2018</li> </ul>	günstiges und intermediäres Risikoprofil: 87,4 % ungünstiges Risikoprofil: 12,6 %  (Mittelwerte beider Studienarme)
A18-37 Cabozantinib [10]	Ko et al. 2015 [16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bevölkerungsbezogene Studie aus USA, Kanada, Südkorea, Singapur, Dänemark, Griechenland, Japan</li> <li>▪ 1021 Patientinnen und Patienten mit mRCC und gezielter Zweitlinientherapie, davon 916 mit Daten zum IMDC-Risikoprofil</li> <li>▪ Erhebungszeitraum: 2005 bis 2012</li> </ul>	günstiges und intermediäres Risikoprofil: 81 % ungünstiges Risikoprofil: 19 %
<p>a. Eigene Berechnung auf Basis von 350 Patientinnen und Patienten mit Angaben zum MSKCC- oder IMDC-Risikoprofil. Goebell et al. weisen dazu 52 % mit einem IMDC-Score 0–2, 16 % mit einem IMDC-Score <math>\geq 3</math> sowie 33 % mit fehlenden Angaben zum IMDC-Score aus [14].</p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; mRCC: metastasiertes Nierenzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom; SN: Stellungnahme; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>			

Die vom pU in der Stellungnahme zum Verfahren A19-95 mitgelieferte Quelle von Moran et al. ist nicht abschließend bewertbar, da die zugrunde liegende Publikation ausschließlich in Form eines Posterbeitrags vorliegt [8]. So lassen sich beispielsweise keine Angaben zur Gesamtpopulation im Register oder zu Erhebungszeitpunkten entnehmen. Zudem ist unklar, inwiefern sich die zur Baseline erhobenen Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit mRCC übertragen lassen, da für 21,7 % der Studienpopulation zur Baseline ein UICC-Stadium I bis III dokumentiert wurde.

In der bevölkerungsbasierten Studie von Heng et al. [13] ist es unklar, inwieweit ein Anteilswert, der teilweise auf einer Studienpopulation mit bereits erhaltener Zweitlinientherapie beruht, auf Patientinnen und Patienten übertragbar ist, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

In der Dossierbewertung zu A19-99 [7] wurde zur registerbasierten Studie von Goebell et al. aus Deutschland [14] bereits darauf verwiesen, dass für die ausgewiesenen Anteilswerte zur Risikoverteilung nach IMDC ein relativ hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Angaben (33 %) vorliegt, sodass die ausgewiesenen Anteile mit Unsicherheit behaftet sind. Eine eigene Berechnung unter Ausschluss dieser fehlenden Werte ergibt für 235 eingeschlossene Patientinnen – und Patienten mit Daten zum IMDC-Risikoprofil, dass der Anteil derjenigen mit einem günstigen bzw. intermediären Risikoprofil auch 76,5 % bzw. 23,5 % betragen könnte.

Für die klinische Phase-3-Studie von Rini et al. [15] ist neben einer möglicherweise eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anzumerken, dass sich Daten aus klinischen Studien aufgrund ihrer Einschlusskriterien nur bedingt zur Beantwortung von klinisch-epidemiologischen Fragestellungen eignen.

In der bevölkerungsbasierten Studie von Ko et al. [16] wurde der IMDC-Score zu Beginn der Erstlinientherapie erhoben. Zum einen ist jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Zum anderen ist auch hier unklar, inwieweit ein Anteilswert, der auf einer Patientenpopulation mit erhaltener Zweitlinientherapie beruht, auf Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, übertragbar ist.

Insgesamt ist eine Verwendung der Angaben aus der registerbasierten Studie von Goebell et al. [14] für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation in die Fragestellungen 1 und 2 zu empfehlen. Es ist in diesem Zusammenhang zwar weiterhin auf Unsicherheit zu verweisen, da ein relativ hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum Risikostatus vorliegt. Dennoch liegt ausschließlich für diese Studie eine Erhebung des IMDC-Scores zur Baseline für Patientinnen und Patienten mit mRCC zu Beginn der Erstlinientherapie und somit ein Anteilswert passend für den vorherigen Rechenschritt vor. Zudem fand die Erhebung der Daten im deutschen Versorgungskontext statt.

### ***Einordnung der Patientenzahlen in den Kontext vergangener Verfahren in der Indikation RCC***

Nachfolgend wird eine Einordnung der Patientenzahlen in den Kontext der 6 bisherigen Verfahren in der Indikation einer Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem RCC [5,6,9-12] vorgenommen.

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Kontext vergangener Verfahren in der Indikation RCC

Verfahren	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <sup>a</sup>	
			mit günstigem und intermediären Risikoprofil	mit ungünstigem Risikoprofil
A17-58	Tivozanib	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC	MSKCC-Score 0–2 2648–5687	MSKCC- Score $\geq 3$ 299–1426
A18-37	Cabozantinib	Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	IMDC-Score: 1–2 1699–1953	IMDC-Score: $\geq 3$ 543–624
A19-11	Nivolumab	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil	IMDC- & MSKCC-Score 1–2: 1760–1791	IMDC- & MSKCC-Score $\geq 3$ : 348–1057
A19-12	Ipilimumab			
A19-95	Avelumab	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC	IMDC-Score: 0–2 2393–4557	IMDC-Score: $\geq 3$ 1074–2048
A19-99	Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen	IMDC-Score: 0–2 3053–3311	IMDC-Score: $\geq 3$ 456–606
G20-06 (Addendum zu A19-95)	Avelumab	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC	IMDC-Score: 0–2 2132–4062	IMDC-Score: $\geq 3$ 1335–2543
<p>a. Angabe der pU aus den jeweiligen Dossiers [5,6,9-12]            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; RCC: Nierenzellkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>				

Die Angaben aus den bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet einer Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. So wurde im Verfahren zu Tivozanib ausschließlich der MSKCC-Risikoscore verwendet [9]. In den Verfahren zu Cabozantinib, Nivolumab und Ipilimumab lagen abweichende Zulassungen vor, die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mittlerem und hohem Risiko bzw. intermediären und ungünstigen Risikoprofil umfassen [10-12].

Ein direkter Vergleich ist somit nur für die Patientenzahlen von Avelumab und Pembrolizumab aus dem Jahr 2019 möglich [5,6]. Im Verfahren zu Avelumab wurde die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz Unsicherheiten als in der Größenordnung plausibel bewertet. Die vom pU angegebene Obergrenze stellte hingegen eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen [1]. Abweichend dazu wurde im Verfahren zu Pembrolizumab die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund einer zu hohen Ausgangsbasis als leichte Überschätzung bewertet [7]. Bei der Aufteilung der GKV-Zielpopulationen in die jeweiligen Fragestellungen auf Basis des Risikoprofils wurde in beiden Verfahren auf Unsicherheit verwiesen [1,7].

Da eine Einordnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den aktuell laufenden Verfahren zu Avelumab und Pembrolizumab in den Kontext vergangener Verfahren aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit nicht möglich ist, wird im Folgenden eine eigene Neuberechnung auf Basis der Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) [17] und der bisher eingereichten Literatur durchgeführt.

### ***Eigene Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation***

Tabelle 3: Eigene Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

<b>Rechenschritt</b>	<b>Anteil</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Referenz</b>
1. prognostizierte Inzidenz Nierenkarzinom 2020	-	15 400	RKI 2019 [17]
2. Patientinnen und Patienten mit RCC	96 %	14 784	RKI 2019 [17]
3. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC			
a. Erstdiagnose in UICC-Stadium IV +	14,1 %	2085	ADT, KoQK 2011 [18]
b. Erstdiagnose in UICC-Stadium I–III	85,9 %		ADT, KoQK 2011 [18]
davon Progression in IV	15,2 %	1930	Wolff et al. [19]
Summe a. + b.	-	4015	
4. Aufteilung nach Risikoprofil			Goebell et al. [14]
a. günstiges und intermediäres Risikoprofil (IMDC 0–2)	76,5 % <sup>a</sup>	3071	
b. ungünstiges Risikoprofil (IMDC ≥ 3)	23,5 % <sup>a</sup>	943	
5. Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation			
Fragestellung 1 (IMDC 0–2)	88 %	2703	BMG 2019 [20],
Fragestellung 2 (IMDC ≥ 3)	88 %	830	DESTATIS 2018 [21]
a. eigene Berechnung auf Basis von 235 Patientinnen und Patienten mit Angaben zum IMDC-Risikoprofil [14]			
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.; BMG: Bundesministerium für Gesundheit; DESTATIS: Statistisches Bundesamt; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister; RCC: Nierenzellkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

Auf Basis einer Neuberechnung des IQWiG ergeben sich insgesamt 2703 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einem fortgeschrittenen RCC und einem günstigen oder intermediären Risikoprofil (Fragestellung 1) bzw. 830 Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (Fragestellung 2), die für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass insbesondere die Aufteilung der Fragestellungen aufgrund einer relativ hohen Rate an fehlenden Werten in Goebell et al. [14] dennoch mit Unsicherheit behaftet ist. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen umfasst. Bei dieser Patientengruppe ist es unklar, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen.

## 2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 4 zeigt die zusammenfassende Bewertung für die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertungen A19-95 und A19-99 [1,7] und des vorliegenden Addendums [3,4].

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Avelumab + Axitinib	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC, davon	3467 bis 6605 <sup>b</sup>	Die vom pU neu berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation liegt trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung.
	mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2), Fragestellung 1	2132 bis 4062	Die vom pU neu berechnete Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da der pU Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.
	mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ), Fragestellung 2	1335 bis 2543	Eine eigene Berechnung ergibt eine Anzahl von 3533 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Für Fragestellung 1 ergeben sich daraus 2703 und für Fragestellung 2 ergeben sich 830 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Insbesondere aufgrund einer relativ hohen Rate an fehlenden Werten in Goebell et al. [14] ist dennoch auf Unsicherheit hinzuweisen.
<p>a. Angabe aus der Stellungnahme des pU  b. eigene Berechnung unter Addition der Angaben aus der Stellungnahme des pU  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCC: Nierenzellkarzinom</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-95 [online]. 27.02.2020 [Zugriff: 20.04.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 885). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-95\\_Avelumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-95_Avelumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. 09.2019 [Zugriff: 09.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Merck Serono. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 885: Avelumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-95. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/508/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Pfizer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 885: Avelumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-95. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/508/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
5. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [online]. 20.11.2019 [Zugriff: 21.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3418/2019-11-20\\_Modul3A\\_Avelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3418/2019-11-20_Modul3A_Avelumab.pdf).
6. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 C; Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib [online]. 29.11.2019 [Zugriff: 21.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3424/2019-11-29\\_Modul%203C\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3424/2019-11-29_Modul%203C_Pembrolizumab.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-99 [online]. 27.02.2020 [Zugriff: 02.03.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 887). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-99\\_Pembrolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-99_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
8. Moran M, Hubbe M, Rink M, Bergmann L, Strauss A, Bernhardt S et al. Real-world outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma according to risk factors: analysis of the STAR TOR registry. J Clin Oncol 2020; 38(6 Suppl): 628.
9. EUSA Pharma. Tivozanib (Fotivda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 31.10.2017 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/324/#tab/dossier>.

10. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (Cabometyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.06.2018 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/371/#tab/dossier>.
11. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.02.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/#dossier>.
12. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (YERVOY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.02.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/#dossier>.
13. 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.
14. Goebell PJ, Staehler M, Muller 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.
15. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116-1127.
16. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 293-300.
17. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
18. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz (im Rahmen des Deutschen Krebskongresses); 21.02.2014; Berlin, Deutschland. 02.2014 [Zugriff: 20.04.2020]. 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](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf).
19. 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.



20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).

21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 05.08.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>.